FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LES ALCALOÏDES DES SOLANÉES

THÈSE

PRÉSENTÉE AU CONCOURS POUR L'AGRÉGATION

(Section des Sciences physiques)

ET

Soutenue publiquement dans le grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine de Paris

PAR

ALBERT FLORENCE

DOCTEUR EN MÉDECINE ET PHARMACIEN DE PREMIÈRE CLASSE
PROFESSEUR DE CHIMIE GÉNÉRALE A LA SOCIÉTÉ D'ENSEIGNEMENT PROFESSIONNEL DU RHÔNE
CHEF DE TRAVAUX A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

LYON
IMPRIMERIE NOUVELLE
52, Rue Ferrandière, 52

1886

JUGES DU CONCOURS

MM. GAVARRET, *Président.*
A. GAUTIER.
REGNAULD.
CROLAS (Lyon).
MOITESSIER (Montpellier).
GARIEL (Académie de Médecine).
LUTZ, agrégé.

CANDIDATS

BOREL.
DIDELOT.
FLORENCE.
GUÉRIN.
HUGOUNENG.
LAMBLING.
LAURET.
LEROY.
MALOSSE.
MOREL.
THIEBAUD.
VILLEJEAN.

DU MÊME AUTEUR

Les Taches de sang en médecine judiciaire.

ALCALOIDES DES SOLANÉES

INTRODUCTION

APERÇU BOTANIQUE. — HISTORIQUE

Sous le nom générique de Στρύχνος, Dioscoride décrit quatre sortes de solanées : le Σ. κηπαῖος, notre *S. hortense;* le Σ. καλικακάβος *S halicacabum;* le Σ. ὑπνωτιχος *S. somniferum* et enfin le Σ. μανιχὸς *S. furiosum*. On voit déjà par ces dénominations mêmes que les anciens avaient des notions assez approchées de l'action physiologique de quelques solanées. Il n'est pas bien certain qu'ils connaissaient le *belladone (Belladonna atropa);* c'est Mathiolus, médecin italien, qui, dans ses commentaires en six livres, datés de 1570, fait le premier mention de cette plante, sous le nom de *Solatrum majus*; il dit notamment : « *Veneti vero vulgo herba belladonna solanum somnificum Dioscorides esse existimant.* » Il a donné une bonne description de cette plante ainsi que de ses effets physiologiques, du *collapsus* (*veternum)* qu'elle produit et dit que ceux qui mangent ses baies : « *in furorem agunt adeo, ut demoniaci facti videantur*. » Il cite des empoisonnements mortels, et chose intéressante, il ajoute : « *Contusa folia oculorum palpebrarumque phlegmonas leniunt* » (1).

(1). Petri Mathioli. *Comment. Venetiis ex off. Valgrisiana* MDLXX.

Les solanées sont des herbes, des arbustes, rarement des arbres, à feuilles alternes, simples, entières ou diversement découpées. La ramification de la tige présente, surtout dans la région florifère, les modes d'adhérence les plus variés, en sorte que souvent, au même niveau, on a deux feuilles inégales, dites géminées, de génération différente.

Les fleurs sont hermaphrodites, le plus souvent régulières, pentamères dans les verticilles externes, avec un pistil dimère. Le calice est gamosépale et persistant, quelquefois accrescent *(Physalis alkekengi L.)*. La corolle est gamopétale, rotacée, ou campanulée, ou infundibuliforme, ou hypocraterimorphe, parfois faiblement irrégulière *(Petunia, Hyoscyamus)*.

L'androcée, qui se compose de cinq étamines alternipétales, insérées sur le tube de la corolle, offre le plus souvent une irrégularité plus ou moins accusée. Les anthères sont introrses et s'ouvrent d'ordinaire par deux fentes longitudinales, quelquefois par des pores terminaux (*Solanum*). Entre l'androcée et le pistil, le réceptacle se renfle souvent en un disque nectarifère. Le gynécée se compose, dans la plupart des cas, de deux carpelles, qui forment un ovaire biloculaire, renfermant dans chaque loge, sur un placenta saillant, de nombreux ovules anatropes ou faiblement campylotropes; les loges sont quelquefois subdivisées par une fausse cloison (*Datura, Solandra*). L'ovaire est surmonté d'un style unique, terminé par un stigmate entier ou bilobé.

Le fruit est une baie pulpeuse (*Solanum*, *Atropa*) ou sèche (*Capsicum*), ou une capsule tantôt septicide (*Nicotiana*), tantôt loculicide et septifrage (*Datura*), rarement une pyxide *(Hyoscyamus, Scopolia)*. Les graines nombreuses renferment un albumen charnu et un embryon le plus souvent fortement arqué.

La famille des solanées renferme plus de douze cent cinquante espèces, répandues pour la plupart dans les régions tropicales, surtout dans l'Amérique équatoriale; elles deviennent de plus en plus rares à mesure qu'on avance vers les

pôles; deux espèces seulement *(Solanum nigrum et S. Dulcamara)* atteignent de hautes altitudes.

On peut diviser les solanées en quatre tribus, entre lesquelles les genres qui nous intéressent principalement se répartissent de la manière suivante :

1° Les Solanées vraies. — *Solanum*, *Capsicum*, *Lycopersicum*, *Physalis*, *Duboisia*.

2° Les Atropées. — *Atropa*, *Mandragora*, *Lycium*.

3° Les Hyoscyamées. — *Hyoscyamus*, *Datura*, *Scopolia*.

4° Les Cestrinées. — *Cestrum*, *Vestia*, *Nicotiana*.

Celles de ces plantes qui poussent spontanément en Europe ont un aspect triste, dit-on (*luridæ*), une saveur âcre, rarement douçâtre, une odeur nauséabonde, vireuse, qui les rendent suspectes. M. Cauvet, dans sa remarquable thèse d'agrégation, repousse les épithètes de *triste* et de *luridæ*, et en effet, les espèces exotiques surtout sont souvent remarquables par leur beauté et l'odeur suave de leurs fleurs.

Un assez grand nombre d'entre elles sont comestibles (*S. tuberosum*, *S. bulbocastanum, Dun.*), mais elles n'en contiennent pas moins des alcaloïdes, même toxiques, au moins dans certaines conditions. Nos notions sur les alcaloïdes de cette intéressante famille sont très restreintes encore : toutes les variétés doivent en contenir, souvent même de fort actifs, si nous en croyons certains effets physiologiques qui présentent des particularités intéressantes.

Ainsi, certaines parties des végétaux de cette famille, vénéneuses à l'*âge adulte*, sont comestibles tant que leurs tissus sont tendres et leurs sucs incomplètement élaborés : les feuilles de *S. nigrum* sont mangées cuites dans le midi de la France, à Saint-Domingue, à l'Ile-de-France, c'est-à-dire dans des climats chauds favorables à l'évolution des alcaloïdes. (Voir Soubeiran et Regnauld, *Traité de pharm.*) On mange de même à Cayenne, aux Antilles, au Brésil, à l'Ile-Bourbon, le *S. oleraceum D. C.*, et le *S. sessiliflorum*.

D'autres fois, au contraire, des organes appartenant à des solanées à odeur vireuse, et sans doute plus ou moins toxiques pendant leur développement, deviennent alimentaires, comme la *pondeuse*, la tomate, l'aubergine et la pomme de terre elle-même ; il en serait de même jusqu'à un certain point du *coqueret* (*Phys. alkekengi*), du *Phys. pubescens L.*, du *S. laciniatum Dun.*, du *S. Maccaï C. Prich.*, dont les baies rouge orangé sont mangées à Cayenne ; mentionnons aussi diverses espèces du genre *Capsicum*. Nous trouvons dans Gilibert (*Démonstr. élém. de botan.*, t. I, p. 455, Lyon, 1796) cette observation curieuse pour l'époque : « Remarquons en passant que la nature fait détruire les principes vénéneux des narcotiques, en les réunissant aux acides ; *tous les solanum aigrelets cessent d'être poisons.*

A côté de ces plantes plus ou moins comestibles, il en existe un grand nombre utilisées en thérapeutique et qui doivent sans doute leurs vertus à des alcaloïdes non encore isolés. Ceux-ci, en tous cas, ne se confondraient avec aucun de ceux que nous connaissons : le *S. trilobatum L.* de l'Inde, le *S. sodomeum L.* du Cap, sont employés comme amers et toniques (Soubeiran et Regnauld), le *S. mammosum*, le *Phys. flexuosa L.*, employés comme diurétiques ; le *D. fastuosa L.*, qui passe pour être antiépileptique dans l'Inde. A Madagascar, on prescrit le *S. undatum* comme fébrifuge et purgatif ; le *S. pseudo-kina A.-S. Hil.* et le *Bellonia aspera* sont amers et fébrifuges ; le *Sol. jubatum* est utilisé au Brésil sous le nom de *Capoira branca* comme sudorifique et antisyphilitique ; le *Cestrum nocturnum*, comme antiépileptique à la Martinique ; le *C. auriculatum l'Hir.*, contre les fièvres au Brésil. On n'a aucune notion précise sur les alcaloïdes de tous ces végétaux, dont quelques-uns au moins contiennent peut-être de la solanine.

Voici une question intéressante sur laquelle tout est à faire : on sait que la plupart des solanées ont une odeur désagréable qui annonce aux animaux et à l'homme leurs funestes effets. La fétidité de quelques espèces est extrême : ainsi, le *S. fœti-*

dum de Ruiz. Pav., le *Caavurana Vall.*, du Brésil, le *S. tegore* des Antilles, le *Phys. Jacquini* (Linck) et le *Ph. fœtens* du Mexique, le *Nierembergia graveolens St-Hil.*, le *Cestrum hediantum* et le *C. fœtidissimum Jacq.*, le *C. tuberosum*, le *C. auriculatum l'Her.* Cette dernière plante est très fétide pendant la journée, tandis que la nuit elle exhale une odeur agréable de musc ; on retrouve également cette odeur de musc dans le *S. moschatum* et le *Triguera ambrosiacea.* Des parfums très suaves et surtout très capiteux s'échappent des fleurs du *S. odoriferum Vall.*, du *Sol. fragrans Hook*, du *Dat. suaveolens* cultivé dans nos jardins (trompette du jugement). Mais les solanées les plus intéressantes sous ce rapport sont les *cestrum*, dont quelques espèces présentent cette singularité que leur odeur, au lieu d'être permanente, est limitée à une période de la journée ou de la nuit, et cela d'une façon très régulière (galant du jour, galant du soir, galant de la nuit). Celles qui ne sont odoriférantes que la nuit dominent de beaucoup, et, chose remarquable, ce sont en général celles dont le feuillage est le plus infect qui ont les fleurs les plus suaves (*C. Bella sombra*, *C. fœtidissima*, *C. tuber.*).

Il est probable que ces parfums si altérables, si capiteux surtout, qui peuvent, dit-on, provoquer les accidents les plus graves (1), sont de nature alcaloïdique ; nous sommes convaincu, pour notre part, que c'est dans cette famille que l'on trouvera la plus entière confirmation de l'opinion émise par M. A. Gauthier, à savoir que les parfums de beaucoup de plantes sont probablement des corps analogues à ses leucomaines, qui, comme on sait, ont des odeurs de fleurs ; et certes, il serait intéressant de les comparer précisément aux parfums de ces solanées.

Ce ne sont pas là des suppositions gratuites ; on sait que ces fleurs sont dangereuses à respirer ; ainsi, il nous souvient qu'une trompette du jugement (*Dat. suav.*), cueillie dans toute la force de son parfum, si altérable, si variable,

(1) La mandragore a joui de tout temps, à cet égard, d'une réputation non suffisamment justifiée.

incommoda sérieusement plusieurs personnes renfermées dans une voiture close, et produisit un véritable narcotisme. Nous tenons de M. le professeur Lutz qu'un de nos plus célèbres botanistes ayant mis dans son chapeau des feuilles de datura, en devint « comme enragé » par le simple contact de ces feuilles avec sa tête. Les alcaloïdes connus de cette plante ne sont pas volatils, et d'ailleurs nous savons que l'action nocive des feuilles de datura, aussi bien que de la belladone et de la jusquiame, est beaucoup plus élevée que ne le serait la dose d'alcaloïdes indiquée par l'analyse. De plus, on verra combien la belladone a sur l'organisme une action différente de celle de ses alcaloïdes. (Voir toxic.)

On pourrait encore trouver d'autres preuves tendant à démontrer, dans la plupart des plantes de cette famille, la présence d'alcaloïdes, toxiques ou non, très altérables par la simple action de la lumière, du soleil, etc., mais qu'on isolera certainement le jour où l'on emploiera des méthodes moins barbares que celles que nous suivons, moins destructives, calquées par exemple sur celles qui ont donné de si beaux résultats à M. Gauthier dans ses recherches des leucomaines.

Le premier alcaloïde des solanées en date est la nicotine, connue, paraît-il, déjà au XVIIe siècle; mais, en réalité, on ne peut refuser à Vauquelin le mérite de sa découverte, attendu que les faits antérieurs non seulement avaient passé inaperçus, mais étaient dépourvus de tout caractère scientifique.

C'est Vauquelin encore qui, le premier, étudia chimiquement la belladone; mais, pas plus que Pauquy et Tillay, il ne réussit à atteindre l'alcaloïde

On écrit généralement que l'*atropine* a été découverte dans la racine de belladone, par Mein, pharmacien à Neustadt-Goders et que, en 1833, presque en même temps, Hesse et Geiger, qui ignoraient le travail de Mein, obtenaient un produit identique en partant des feuilles de la même plante. Mais il résulte de recherches consciencieusement

faites, que la découverte de l'alcaloïde de la belladone remonte à 1820, et que c'est Brandes, qui retira des feuilles de cette plante un principe basique auquel il donna précisément le nom d'atropine. (Schweig, journ. Bd. XXVIII. S. q., cité par Kratter.)

En 1825, Runge obtint encore l'atropine par un procédé différent de Brandes, dont il ignorait sans doute les travaux. Il est fait mention de l'atropine dans le *Berzélius Jahresber*, 1822, Bd. I, et encore en 1826, Bd. V. 5,243.

Dans le *Traité de toxicologie* que Marx a publié à Gœttingen, en 1829, il est aussi question de l'atropine et de son auteur. Mais c'est à Meïn, à Hesse et à Geiger que revient le mérite d'avoir donné une méthode d'extraction vraiment scientifique, par l'emploi raisonné de l'alcool et de la potasse, qui leur a permis de séparer l'alcaloïde à un état bien voisin de la pureté.

Ce fait d'abord, et ensuite l'éclat qu'ils ont su donner à leurs travaux sur l'atropine ont tellement effacé les essais de leurs prédécesseurs, qu'à la fin on leur attribua la paternité de cet alcaloïde dont, en définitive, l'histoire ne commence qu'avec eux.

Poursuivant leurs recherches sur les autres solanées, Hesse et Geiger isolèrent, en 1833, un alcaloïde nouveau des semenses de jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*); ils l'appelèrent hyoscyamine. Son individualité chimique fut acceptée d'autant mieux que des analyses assez nombreuses faites par Kletzinsky, par Waldgymar, par Hœhn, et Reichardt ne le rapprochait d'aucun alcaloïde des solanées.

En cette même année 1833, Hesse et Geiger isolèrent du *Datura stramonium* une base qu'ils appelèrent daturine. Plus près de nous, Luebekind retira de la belladone un alcaloïde étudié par Kraut, auquel on donna le nom de belladonine. Enfin, en 1876, Buchheim fit le premier l'observation qu'à côté de l'hyoscyamine il existe toujours, dans le jusquiame, une base amorphe, l'hyoscine. On se trouvait donc en possession d'un nombre fort respectable d'alcaloïdes qui tous, sauf

la nicotine et la solanine, jouissaient de certaines propriétés communes, entre autres, de dilater la pupille.

Rennard cependant trouva, en analysant le chloroaurate d'hyoscyamine, précisément les mêmes chiffres que Planta avait obtenus avec le chloroaurate d'atropine, puis, bien que Hœhn et Reichardt assignèrent à l'hyoscyamine la formule $C^{15}H^{23}AzO^{3}$, Ladenburg vient confirmer les chiffres de Rennard en trouvant $C^{17}H^{23}AzO^{3}$. L'hyoscyamine devenait donc un isomère de l'atropine. Planta, en 1850 déjà, cherchait à démontrer l'identité de la daturine avec l'atropine; cette identité fut généralement acceptée en Allemagne, surtout à la suite des beaux travaux de Ladenburg, qui prouva que les produits de dédoublement de l'hyoscyamine et de la daturine étaient effectivement les mêmes que ceux de l'atropine, et réussit à reconstituer celles-ci avec ceux-là. Mais Schroff, Erhard et Pœhl en Allemagne, et surtout en France, Soubeiran et Regnauld refusèrent d'adopter cette identité. Il résulte, en effet, des travaux de Soubeiran et Regnauld, que les sels de daturine cristallisent mieux que ceux d'atropine, qu'ils ne précipitent point par le chlorure de platine, et que, tandis que le chloroaurate d'atropine est jaune, celui de daturine est blanc.

On a retiré, il y a peu d'années, d'une solanée de l'Australie, le *Duboisia myoporoïdes*, un alcaloïde autour duquel on fit grand bruit et qu'on appela duboisine. Ladenburg démontra l'identité de cet alcaloïde avec l'hyoscyamine.

A la suite d'accidents dus à l'ingestion d'une substance donnée pour de l'hyoscyamine, MM. Regnauld et Valmont démontrèrent que l'atropine de notre Codex est constituée par deux isomères capables de cristalliser : l'un est l'atropine de Ladenburg, l'autre est l'hyoscyamine ; qu'elles possèdent toutes deux les mêmes *propriétés physiologiques*, *pharmacothérapiques et toxiques*, et que notamment l'*effet mydriatique est sensiblement égal en intensité*, *en vitesse et en durée (Journ. de pharm. et chim.*, 1881.) Or, M. Regnauld à trouvé d'une part que l'hyoscyamine est si rare dans les diverses par-

ties de la jusquiame, que des opérateurs habiles ne parviennent pas toujours à l'isoler ; d'autre part, qu'au contraire, la belladone la contient en telle abondance que notre atropine officinale en contient deux parties au moins, pour une seule partie d'atropine vraie. Dès lors, le nom d'hyoscyamine, auquel on rattache nécessairement l'idée de la jusquiame, dont la toxicité est due sans doute à un autre alcaloïde, l'hyoscine, cessait d'être convenable.

C'est pourquoi M. Regnauld a proposé d'appeler atropine[a] ou simplement atropine, l'atropine vraie; et atropine[b] ou mieux atropidine, le produit que Ladenburg appelle hyoscyamine. Dans ce travail, nous adopterons le nom d'atropidine, qui ne prête pas à confusion, et a de plus l'avantage de consacrer une fois de plus la nomenclature adoptée par Pasteur pour la quinine et la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine. *(Regnauld, loc. cit.)*

Ce travail sera divisé en deux parties : l'une comprendra l'étude des alcaloïdes. Nous y omettrons à dessein l'histoire de la duboisine, identique à l'atropidine et de la belladonine, qui n'est qu'un mélange non défini des autres alcaloïdes. Nous dirons le peu que l'on sait de la piturine et de la dulcamarine qui réclament de nouvelles recherches.

Nous consacrerons la deuxième partie à la toxicologie de ces alcaloïdes, toxicologie qui a fait, en ces dernières années, de si remarquables progrès.

PREMIÈRE PARTIE

ATROPINE

On a vu que l'atropine a été découverte par Brandes, Meïn, Hesse et Geiger : elle existe non seulement dans la belladone, mais aussi dans la jusquiame et le datura. Son étude chimique a été faite par Lossen, Pfeiffer, Liébig, Soubeiran, Regnauld, Kraut, Ladenburg, etc.

On a donné un grand nombre de procédés permettant de retirer l'atropine. Nous n'en donnerons que cinq, en faisant observer que la matière première peut être, pour tous, une partie quelconque, racines, feuilles, tiges, semences, de belladone ou de stramoine.

PRÉPARATION DE L'ATROPINE

1° Pour obtenir l'atropine, Feiger recommande le procédé suivant : on prend la racine de belladone récente et saine, on l'épuise par de l'alcool à 95°, et l'on ajoute à la solution alcoolique une quantité de chaux hydratée égale au vingtième du poids de la ra-

cine. Après vingt-quatre heures de contact, on filtre la liqueur, on l'acidifie très faiblement au moyen de l'acide sulfurique et on filtre de nouveau ; on retire par la distillation les deux tiers de l'alcool employé, on évapore le résidu rapidement, mais à une température très basse, jusqu'à ce qu'il en reste une quantité égale au douzième du poids de la racine.

On ajoute du carbonate de potasse en dissolution, jusqu'à ce que la liqueur commence à se troubler par la formation d'un précipité grisâtre ; il faut éviter avec le plus grand soin que la liqueur ne devienne alcaline. On filtre après vingt-quatre heures, on ajoute alors du carbonate de potasse tant qu'il se produit un précipité; après vingt-quatre heures, on reçoit le dépôt sur un filtre, on le déssèche en partie entre des doubles de papier buvard et complètement dans un courant d'air, puis on le fait dissoudre dans cinq parties d'alcool à 95°. On ajoute peu à peu du charbon animal en remuant souvent, jusqu'à ce que la liqueur soit décolorée. On filtre, on évapore l'alcool, ou bien on mêle la solution alcoolique avec six fois son volume d'eau, et on l'abandonne dans un lieu frais et obscur, afin d'obtenir l'atropine cristallisée. (*Traité de pharm.*, E. Soubeiran et J. Regnauld, 1875.)

2° *Procédé du Codex.* — Le *Codex* prescrit :

Racine de belladone fraiche................	10,000 gr.
Carbonate de potasse pur..................	q. s.
Chloroforme rectifié......................	200 gr.
Alcool à 90 centièmes.....................	q. s.

« Ecrasez la racine de belladone, humectez-la avec

de l'eau, exprimez le suc, délayez le résidu dans une petite quantité d'eau et exprimez de nouveau ; réunissez les liquides et laissez-les déposer pendant quelques heures. Séparez-les ensuite, par décantation, du dépôt de matière féculente ; faites bouillir dans une bassine en cuivre pour coaguler l'albumine, puis filtrez. Versez dans la liqueur refroidie du carbonate de potasse jusqu'à réaction franchement alcanine et ajoutez-y la moitié du chloroforme ; agitez vivement dans un flacon bien bouché, et séparez à l'aide d'un entonnoir à robinet la couche de chloroforme du liquide aqueux. Agitez ce dernier avec le reste du chloroforme

« Réunissez les solutions chloroformiques, filtrez-les en couvrant l'entonnoir par un obturateur et distillez au bain-marie pour séparer le chloroforme. Dissolvez le résidu dans le moins possible d'alcool à 90 centièmes chaud, décolorez la solution par le charbon animal purifié, filtrez et versez la liqueur en agitant constamment dans cinq ou six fois son poids d'eau ; l'alcaloïde se précipite amorphe, ou même huileux, mais ne tarde pas à devenir cristallin. » (*Codex*, p. 128.)

3° Le suc de belladone, récolté avant la floraison est chauffé à 80°-90° ; le produit de filtration est additionné de potasse et agité avec du chloroforme. On retire le chloroforme par distillation, on transforme le résidu en sulfate en employant de l'acide sulfurique dilué. La solution obtenue étant légèrement acide, on la précipite par du carbonate neutre de potasse et l'on détermine la cristallisation du précipité au moyen de l'alcool (Chastaing).

4° « On la prépare encore, comme l'a indiqué M. Rabourdin, au moyen de l'extrait de belladone : 30 grammes de l'extrait officinal sont dissous dans 100 grammes d'eau, on ajoute 2 grammes de potasse et 15 grammes de chloroforme.

5° « Des feuilles sèches de belladone sont chauffées avec de l'eau additionnée de 1 °/₀ d'acide tartrique ; la solution est évaporée, de manière à obtenir 1 p. de produit évaporé pour 5 p. de feuilles. Cet extrait est traité par cinq fois son poids d'alcool fort à la température de 50° environ. On évapore à consistance sirupeuse la solution alcoolique, on l'additionne d'éther et l'on précipite l'atropine par la potasse.

« Par agitation, l'atropine passe en solution dans l'éther.

« On évapore la solution éthérée, on salifie la base avec de l'acide sulfurique dilué et on la précipite de nouveau par le carbonate de potasse. » (Chastaing.)

Purification. — L'alcaloïde, obtenu par n'importe quel procédé, a besoin d'être purifié. Ladenburg le transforme en sulfate, puis procède à une précipitation fractionnée et ne recueille que les parties les plus blanches et partant les plus pures ; il les dissout dans de l'alcool fort, puis y ajoute, avec précaution, de l'eau jusqu'à apparition d'un faible trouble, et enfin il abandonne à la température ordinaire.

La masse cristalline qui se forme peu à peu n'est pas encore considérée comme pure. Ladenburg traite

à nouveau par le même procédé jusqu'à ce qu'il arrive à des cristaux brillants ayant exactement le point de fusion de l'atropine pure.

Il sépare l'atropidine (son hyoscyamine) soit en traitant par de l'alcool à 50°, dans lequel celle-ci ne cristallise pas, soit en utilisant la cristallisation fractionnée de leurs chloroaurates dans l'eau; celui d'atropine cristallise d'abord. (*Voir* Atropidine.)

On peut admettre comme pure une atropine dont le chloroaurate, qui doit cristalliser nettement en solution chlorhydrique, fond entre 135° et 137° et est fusible déjà dans l'eau bouillante; 100 cc. d'eau, contenant par litre 10 cc. d'acide chlorhydrique à 1,19, doivent dissoudre 0 gr. 137 de ce sel double à une température de 58° à 60°.

Rendement. — Rien n'est plus variable que le rendement en atropine des diverses parties de la plante, et même pour une partie quelconque de celle-ci, variations dues à la végétation, au sol, à l'âge et à d'autres causes plus ou moins bien définies.

Lefort a trouvé, pour 1,000 p. de feuilles sèches de belladone cueillies en août, de 4,42 p. à 4,82 p.; en mai, de 3,92 p. à 4,21 p. Les racines de deux à trois ans lui ont donné de 4,718 p. à 4,886 p. pour 1,000 p.; celles de sept à huit ans, de 2,541 p. à 3,128 p. pour 1,000 p.

Cette même quantité de racine sèche a donné à Meïn une moyenne de 3,30 p.; Wasilewski a obtenu, de 750 gr. de feuilles, 0 gr. 416 seulement d'atropine.

Schmidt a trouvé, dans 1,000 p. de pomme épi-

neuse, 0,52 à 3,68 p. d'une atropine impure qui lui a donné de 50 à 70 °/₀ d'atropine pure.

Par le procédé de dosage de Gunther, 1,000 p. de plante fraîche ont donné : feuilles, 2 p.; tiges, 0,4 p.; fruits non mûrs, 1,9 p.; fruits murs, 2,1 p.; semences, 3,3 p.; racines, 0,6 p.; et pour la stramoine : semences, 2,5 p.; tiges fraîches, 0,2 p.; feuilles fraîches, 0,7 p.; racines, 0,2 p.

Dosage. — Un procédé de dosage a été indiqué par Gunther. Il consiste à faire un extrait de la plante à doser, avec de l'eau contenant un peu d'acide sulfurique, à évaporer à 100°, puis à traiter le résidu par de l'alcool et à évaporer celui-ci au bain-marie.

Le nouveau résidu est lavé avec du pétrole léger, qui ne dissout pas l'atropine, puis agité avec du chloroforme après avoir été alcalinisé avec de l'ammoniaque.

La solution chloroformique, convenablement lavée à l'eau, puis évaporée, laisse de l'atropine pure (?) comme résidu.

Ce procédé peut amener des mécomptes, car, pour peu que l'on ajoute un excès d'acide sulfurique dans l'eau d'extraction, celui-ci, par l'évaporation, se concentre assez pour charbonner le résidu. L'acide chlorhydrique est plus convenable ; on peut même, avec lui, se passer du traitement à l'alcool, et épuiser le premier résidu directement par le chloroforme en présence d'un excès d'ammoniaque.

Propriétés. — L'atropine se sépare de sa solution alcoolique en *beaux cristaux*, *quelquefois longs de plusieurs millimètres, brillants et terminés par un pointement*. Par évaporation lente, on n'arrive quelquefois qu'à une masse amorphe, transparente, qui, peu à peu, se transforme en petits prismes enchevêtrés (1).

Très soluble dans l'alcool (en toutes proportions), l'alcool amylique, le chloroforme (3 p.), le toluène, elle l'est beaucoup moins dans l'éther (30 p.), le benzol (40 p.), et très difficilement dans l'eau froide ; d'apres Planta, elle se dissout dans 299 p. de ce liquide, et d'après Geiger et Hesse, dans 500 p.

A l'ébullition, 58 p. d'eau suffisent, et même, si l'ébullition est longtemps prolongée, il n'en faut que 30 p.

Les cristaux sont plus denses que l'eau, inodores, d'une saveur amère, désagréable, longtemps persistante ; *ils fondent à 114°* (Ladenburg). Si l'on élève davantage la température, l'atropine fondue s'altère en grande partie, et il distille des gouttes huileuses qui, reprises par de l'eau, donnent de fines aiguilles ; si l'on traite par l'acide chlorhydrique, on obtient, après un temps un peu plus long, de petits octaèdres.

L'atropine est faiblement alcaline, et est *optiquement inactive* quand elle est pure (Ladenburg). Le produit commercial dévie toujours faiblement à gauche. Elle est très altérable quand elle est humide ou en solution ; il se forme des produits amorphes,

(1) On verra de quelle utilité sont ces caractères en toxicologie.

infects, qui sont encore mydriatiques ; elle s'altère également en solution acide ou alcaline et en présence du cyanure de potassium. Cette altérabilité rend la préparation de l'atropine assez délicate et explique les mécomptes que l'on a, si l'on abandonne trop longtemps les solutions chaudes en présence des alcalis ou même du charbon animal, qui a lui-même une action destructive.

L'ammoniaque paraît ne pas la modifier. La putréfaction elle-même n'agit qu'après plusieurs mois (*Expér. de Dragend.*, *de Kratter*). Pendant l'électrolyse de sa solution sulfurique acide, M. Bourgeois a observé que le compartiment positif devenu jaunâtre présente une odeur prononcée d'essence d'amandes amères, fait qui trouvera son explication plus loin; et contient, outre l'hydrure de benzoïle, des produits ammoniacaux non étudiés, en même temps qu'il se dégage de l'acide carbonique, de l'oxyde de carbone et des traces d'azote ; au pôle négatif, il se dépose de l'atropine.

RÉACTIONS DE L'ATROPINE

Les solutions un peu concentrées des sels d'atropine sont précipitées par les alcalis caustiques ou leurs carbonates. L'ammoniaque en excès redissout le précipité au moins partiellement ; le carbonate d'ammoniaque, les bicarbonates, les phosphates, les iodures, les iodates et les sulfocyanates alcalins ne donnent pas de réaction visible (Planta).

Les solutions d'atropine ou de ses sels donnent,

avec les réactifs ordinaires des alcaloïdes, comme l'iodure ioduré de potassium, l'acide phosphomolybdique, l'iodure double de mercure et de potassium, l'iodure double de bismuth et de potassium, etc., des précipités même avec des solutions étendues; mais ces précipités communs à presque tous les alcaloïdes, n'ont rien de caractéristique. Le réactif de Meyer, beaucoup plus sensible que les autres, donne encore un trouble avec une liqueur à $\frac{1}{7000}$.

Le précipité que donne l'acide phosphomolybdique est jaunâtre *et se dissout en bleu dans l'ammoniaque.*

Le réactif de Schulze louchit les solutions à $\frac{1}{5000}$. Si l'on traite une *solution alcoolique d'atropine par du gaz cyanogène on obtient une coloration rouge sang* (Hinterberger).

Guglielmo a donné de meilleures réactions : si l'on chauffe de l'atropine avec quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, il se dégage une odeur agréable de foin coupé, ou de mélilot (1); il suffit de 2 milligrammes de substance ; cette odeur se perçoit mieux si l'on ajoute une goutte d'eau après que l'action de la chaleur a légèrement bruni la substance.

Si l'on chauffe un peu d'acide sulfurique avec une parcelle de bichromate de potasse et si l'on ajoute

(1) On a trouvé à cette réaction les odeurs de toutes les fleurs (oranger, rose, jasmin), si bien que l'on a fini par lui refuser toute valeur en toxicologie. C'est une erreur : nous avons toujours trouvé l'odeur de mélilot, de fève tonka, d'une façon si nette, que nous rechercherons la coumarine dans les produits qui en résultent. L'essentiel est de bien opérer.

alors une très petite quantité d'atropine et enfin une goutte d'eau, il se dégage une odeur franche d'essence d'amandes amères.

Pfeiffer et Herbst emploient le molybdate d'ammoniaque en lieu et place de bichromate de potasse et prétendent que la réaction y gagne en délicatesse.

Selon Fluckiger, la réaction est plus sensible, si on ajoute à 1 milligramme d'atropine, chauffée jusqu'à formation d'un léger nuage, 1 gr. 50 d'acide sulfurique concentré et enfin lentement 2 grammes d'eau; l'odeur caractéristique apparaît et se change aussitôt en odeur d'essence d'amandes amères si l'on ajoute un petit grain de bichromate de potasse.

Si l'on évapore au bain-marie un peu d'acide nitrique fumant contenant un peu d'atropine, il reste un résidu qui, par l'addition d'une solution de potasse, devient d'abord violet puis rouge cerise.

Cette réaction serait, dit-on, encore assez sensible pour permettre de caractériser $\frac{1}{1000}$ (?) de milligramme de sulfate d'atropine.

Si l'on humecte un peu d'atropine avec de l'acide sulfurique concentré, et si on la broie au moyen d'un agitateur avec du nitrite de sodium, on obtient une coloration orange qui, par addition de potasse caustique devient violet rouge (Arnold, Vitali).

On a toujours considéré, avec raison, l'action physiologique de l'atropine comme son meilleur réactif: on sait qu'appliquée sur l'œil des mammifères, elle provoque la dilatation de la pupille.

Cette réaction est d'une sensibilité extraordinaire, puisqu'elle s'obtient encore, après un temps assez

long il est vrai, avec une goutte d'une solution à $\frac{1}{130000}$; il convient d'opérer sur l'homme plutôt que sur le chat ou le lapin.

Mais il ne faut pas oublier que l'atropine partage cette propriété, non seulement avec l'atropidine (hyoscyamine) et l'hyoscine, mais même avec des alcaloïdes provenant d'autres familles botaniques que celle des solanées.

Sels d'atropine. — Selon Geiger et Hesse, les sels d'atropine s'obtiendraient facilement cristallisés, surtout si on la sature très exactement par les acides. C'était aussi l'avis de Meïn, tandis que Planta et Hinterberger n'arrivèrent jamais, ou très exceptionnellement, à des cristaux. Il est probable que les premiers chimistes, qui obtenaient si facilement des produits cristallisés, n'avaient en définitive, non des sels purs, mais au contraire des produits de dédoublement de l'atropine, dont les sels, en effet, cristallisent bien. Parmi les sels simples, il en est deux qui sont usités en médecine : le sulfate et le valérianate,

Sulfate d'atropine neutre $(C^{17} H^{23} Az O^3)^2, (S O^4 H^2)$

Ce sel, que Planta ne réussit pas à préparer cristallisé, s'obtient en délayant l'atropine en poudre fine dans deux fois son poids d'eau distillée, et en ajoutant de l'acide sulfurique dilué au dixième, en quantité exactement suffisante pour dissoudre le tout. Il importe de ne pas employer un excès d'acide pour le sulfate officinal, et il est préférable de ne pas dissoudre la totalité d'atropine, et de filtrer de façon

à avoir une liqueur limpide et légèrement alcaline. On évapore à siccité à l'étuve, vers 35° à 40° : poudre blanche, légère, inodore, facilement soluble (*Codex*). On peut l'obtenir à l'état de petits cristaux ; on ajoute à q. s. d'un mélange de 1 p. d'acide sulfurique dans 10 p. d'alcool absolu une solution de 10 p. d'atropine dans l'éther sec : le sulfate insoluble dans l'alcool éthéré se sépare peu à peu (Maître).

Valérianate d'atropine $(C^{17}H^{23}AzO^{3}, C^{5}H^{10}O^{2})^{2}H^{2}O$

Le *Codex* fait également connaître le mode de préparation d'un sel d'atropine peu employé, le valérianate. Le procédé, indiqué par le formulaire légal pour l'obtention du valérianate d'atropine, est dû à M. Callman ; voici les prescriptions de ce pharmacien : dissolvez de l'acide valérianique dans l'éther sulfurique à 0,740 et ajoutez peu à peu à la solution la quantité d'atropine nécessaire pour saturer l'acide ; enfin, laissez évaporer spontanément l'éther. Le valérianate se dépose à l'état de croûtes blanches, légères, formées par des amas de petits cristaux. Ce sel fond à + 32° ; il est très soluble dans l'eau et se dissout moins facilement dans l'alcool et dans l'éther (Soubeiran et Regnauld). Le chlorhydrate, le nitrate, l'acétate et le tartrate d'atropine ont été préparés et étudiés. Ils sont, hors l'acétate, toujours amorphes.

Dérivés alcooliques. — Si l'on chauffe à 100° une solution alcoolique d'atropine additionnée d'éther et d'éther iodhydrique, on obtient un produit d'addition

facilement cristallisable, l'iodhydrate d'éthylatropine:

$$C^{17}H^{23}AzO^{3} + C^{2}H^{5}I = C^{17}H^{22}(C^{2}H^{5})AzO^{3}HI.$$

Ce sel, traité par de l'oxyde d'argent, donne une base nouvelle, ammonium composé, masse sirupeuse, cristallisable, très alcaline (Lossen).

Si l'on traite l'iodhydrate d'éthylatropine par le chlorure d'argent, on obtient un chlorhydrate d'éthylatropine qui, en solution aqueuse bouillante, donne avec le chlorure de platine, après refroidissement, des lamelles cristallines oranges $2(C^{17}H^{23}AzO^{3}, C^{2}H^{5}Cl)PtCl^{4}$. Lorsqu'on chauffe davantage la base ammonium composé avec l'iodure d'éthyle, on obtient par dédoublement de l'acide tropique et de l'iodhydrate d'éthylatropine (Ladenburg).

PRODUITS DE DÉDOUBLEMENT DE L'ATROPINE

Constitution. — On a vu que si l'on chauffe l'atropine avec le mélange chromique, il se produit de l'hydrure de benzoïle ; il se forme en outre de l'acide benzoïque. On perçoit également l'odeur d'acide benzoïque, quand on brûle simplement de l'atropine au contact de l'air. Ces réactions indiquent déjà que dans l'alcaloïde doit exister le noyau aromatique ; mais pour se renseigner sur la constitution de l'atropine, on s'est adressé aux produits de dédoublement qu'on obtient en la traitant, dans des conditions convenables, soit avec les bases, soit avec les acides, Lorsque les choses se passent le plus simplement, l'atropine se scinde nettement, avec hydratation, en

un acide, l'acide tropique et une base, la tropine :

$$\underset{\text{Atropine}}{C^{17}H^{23}AzO^{3}} + H^{2}O = \underset{\text{Ac. Tropique}}{C^{9}H^{10}O^{3}} + \underset{\text{Tropine}}{C^{8}H^{15}AzO}$$

Mais le plus souvent la réaction se complique et l'on a un mélange renfermant, outre l'acide tropique, deux autres acides isomères dérivés de celui-ci, par perte de H^2O : les acides atropique et isatropique; d'autre part, si l'on chauffe à température trop élevée l'atropine avec de l'acide chlorhydrique, en vue de la dédoubler, on obtient surtout, non de la tropine, mais de la tropidine, qui représente la tropine moins de l'eau. Enfin, en oxydant celle-ci avec le permanganate de potassium, on obtient la *tropigénine* ; mais si l'on provoque l'oxydation avec le mélange chromique, on arrive à un acide bibasique, l'acide *tropinique*.

La combinaison iodo-méthylée de la tropine donne, par l'action de l'oxyde d'argent, un hydrate spontanément décomposable en triméthylamine et en deux corps nouveaux : le *tropilidène* C^7H^8 et le *tropilène* $C^7H^{10}O$, corps que l'on trouve aussi dans les produits bruts de la distillation de la tropine avec la chaux sodée.

A l'étude rapide de ces corps, nous aurons à joindre celle de composés extrêmement remarquables obtenus par Ladenburg : il a réussi à enlever une molécule d'eau au tropate de tropine, et à régénérer ainsi l'atropine; mais, en unissant la tropine avec d'autres acides que l'acide tropique et en déshydratant de même les produits de ces unions, il a obtenu

des corps dont la synthèse et la constitution sont parallèles à celles de l'atropine elle-même : ce sont les *tropéines*.

ACIDES ATROPIQUE, TROPIQUE, ISATROPIQUE ET ATROLACTIQUE

Acide atropique, $C^9H^8O^2$. — C'est un isomère de l'acide cinnamique. Fittig, qui a longuement étudié tous les acides dérivés de l'atropine, le prépare en faisant bouillir pendant quinze heures, dans un appareil à reflux, 50 grammes d'atropine avec 100 grammes d'hydrate de baryum et un litre d'eau. Il concentre ensuite modérément, filtre et précipite par l'acide chlorhydrique. L'acide atropique se sépare, sous forme d'une huile qui ne tarde pas à se prendre en une masse solide, à apparence cristalline. La liqueur filtrée contient encore de l'acide atropique, qu'on peut en extraire par agitation avec de l'éther ; mais il est préférable de faire bouillir encore la liqueur filtrée avec de la baryte et de traiter comme ci-dessus. 100 grammes d'atropine donnent, par un dédoublement très net, 44 à 46 grammes d'acide atropique.

Celui-ci cristallise fort bien dans l'alcool à 50 °/₀, en cristaux incolores, lamelleux, brillants, ou en tables clinorrhombiques. Il fond vers 106°,5 et peut être entraîné, mais en petite quantité, à la distillation avec la vapeur d'eau ; mais il ne peut être volatilisé directement, pas même dans le vide. A chaud, il répand

5

l'odeur de l'acide benzoïque, par suite de sa décomposition. En le soumettant à la décomposition pyrogénée, on observe que, vers 267°, le thermomètre reste stationnaire, et il passe des gouttes grasses qui bientôt se solidifient ; puis la température monte rapidement à 360°, point où distille un liquide huileux, jaunâtre, fluorescent.

Cet acide se dissout dans 692 p. d'eau. Il est isomère avec l'acide cinnamique, dont il se distingue aussi bien par son point de fusion et sa solubilité que par les différences de ses sels de calcium et de manganèse. Ses sels ont été étudiés avec soin ; le plus intéressant est l'atropate de tropine, qui est incristallisable, non mydriatique.

Chauffé avec le mélange chromique, l'acide atropique et ses sels dégagent de l'acide benzoïque.

Acide isatropique. — Si l'on fond à plusieurs reprises de l'acide atropique, le point de fusion ne change pas, mais bientôt on constate qu'une partie de l'acide reste infusible ; si l'on élève la température, en vue d'amener cette partie à l'état liquide, bien loin de disparaître, elle augmente sensiblement, de telle sorte qu'après quelques heures de chauffe, vers 140°, tout redevient solide. Cette transformation isomérique s'opère également par ébullition avec l'eau.

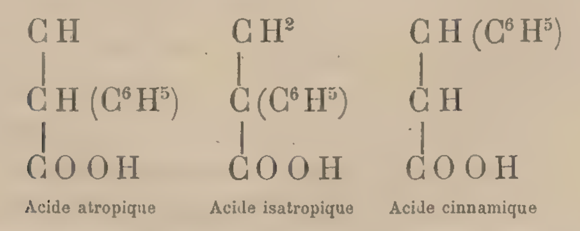
On peut facilement séparer ces deux isomères par le sulfure de carbone, qui ne dissout que l'acide atropique.

Il cristallise en tables du système clinorrhombique,

fusibles vers 240°, presque totalement insolubles dans l'eau, même bouillante, un peu solubles dans l'alcool, mais l'acide n'y cristallise pas par concentration ; cependant, si l'on ajoute avec précaution de l'eau à cette solution, on peut arriver à des cristaux par évaporation ménagée. Il est insoluble dans l'éther et le benzol, et même dans le sulfure de carbone. Son dissolvant est l'acide acétique, qui, par évaporation, le laisse en beaux cristaux.

Il est réfractaire à l'attaque par l'acide chromique, ou par l'hydrogène naissant soit de l'amalgame de sodium, soit de la destruction de l'acide iodhydrique. Le brome l'attaque à chaud seulement, en donnant un dérivé bibromé, isomère, mais non identique avec l'acide atropique bibromé.

Kraut, en se basant sur la production d'acide benzoïque et d'acide carbonique par action de l'acide chromique sur l'acide atropique, d'acides formique et toluique par action de la potasse, et enfin d'acide phénylpropionique par l'amalgame de sodium, a conclu qu'il contient un groupe phényle, que les trois autres carbones se trouvent dans une même chaîne latérale, et il a proposé les formules suivantes :



et pour l'acide tropique, on arriverait, de là, à la formule :

$$
\begin{array}{l}
CH^2OH \\
| \\
CH(C^6H^5) \\
| \\
COOH
\end{array}
\qquad \text{(Henninger.)}
$$

Acide atrolactique de Fittig. — Par action de l'acide bromhydrique, l'acide atropique se dissout, puis, avant même que la dissolution ne soit totale, il se forme un nouveau produit cristallisé. Ce corps, dont la formule répond à $C^9 H^9 Br O^2$, n'est pas pur; il peut, par de pénibles cristallisations répétées, être séparé d'un corps qui paraît être un isomère incristallisable. Il est très soluble dans le sulfure de carbone, le chloroforme, le benzol, et a reçu de Fittig le nom d'acide bromhydratropique.

Si l'on chauffe ce corps avec la lessive de potasse, il se décompose rapidement, sans dégagement de gaz; si l'on ajoute alors de l'acide chlorhydrique, il se sépare, par refroidissement, un peu d'un acide dont le point de fusion se confond avec celui de l'acide atropique; de la liqueur filtrée on peut extraire un nouvel acide, par agitation avec l'éther : c'est l'acide atrolactique, dont la formule répond à $C^9 H^{10} O^3$, $1^{1/2} H^2 O$.

Il est très soluble dans l'eau et donne facilement des cristaux irréguliers ou des aiguilles fusibles vers 90°, ce en quoi cet acide se distingue de l'acide atropique, tandis que ses analogies le rapprochent de l'acide phényllactique de Glaser.

Fittig a étudié les sels de baryum et de calcium de cet acide.

Si l'on fait bouillir avec de l'eau l'acide bromhydratropique de Fittig, il se transforme en un corps qui est identique à l'acétophénone :

$$C^9H^8Br^2O^2 + H^2O = C^8H^8O + CO^2 + 2\,BrH$$

Acide tropique

$$C^9H^{10}O^3 = CH^2,OH - CH(C^6H^5)CO,HO$$

Il a été découvert par Lossen. On l'obtient par le dédoublement de l'atropine au moyen de l'eau de baryte ou de l'acide chlorhydrique, mais en agissant avec ménagement; on arrive néanmoins, toujours dans une deuxième phase de la réaction, à faire perdre à une partie de l'acide tropique les éléments de l'eau et à former des acides atropique et isatropique. On le prépare ordinairement en chauffant à 120°-125°, pendant quelques heures, de l'atropine avec de l'acide chlorhydrique fumant. Le contenu des tubes se sépare en deux couches : l'inférieure sirupeuse, formée du mélange des acides tropique, atropique et isatropique; la supérieure renferme surtout du chlorhydrate de tropine. On sature la couche inférieure séparée avec une solution étendue de carbonate sodique, et l'acide isatropique étant précipité par l'acide chlorhydrique, on agite la solution avec de l'éther; on décante celui-ci, on en chasse l'excès par distillation; le résidu est traité par la benzine qui ne dissout que l'acide atropique. Enfin, on purifie la partie insoluble par cristallisation dans l'eau.

Il cristallise facilement, par évaporation de ses solutions aqueuses, en beaux cristaux tabulaires, transparents et incolores, appartenant sans doute au système rhombique; quelquefois on obtient surtout des aiguilles groupées en étoiles.

Il est très soluble dans l'eau froide, en toutes proportions dans l'eau bouillante, presque insoluble dans le sulfure de carbone, un peu plus dans le benzol.

L'acide tropique fond vers 117°-118° (Lossen); il n'est pas volatil, ni entraîné par la vapeur d'eau. Par une longue ébullition dans l'eau, il ne se modifie pas, même si on le chauffe en tube scellé. Mais si on le chauffe avec de l'hydrate de baryum, il se transforme en acide atropique; ainsi, en faisan bouillir pendant sept heures, 24 grammes d'acide tropique avec 50 grammes d'hydrate de baryum, Fittig n'a obtenu que 13 grammes d'acide atropique pur; des eaux mères, on peut retirer, par agitation avec l'éther, une masse épaisse, sirupeuse, difficilement solidifiable, brune, donnant encore par action de la baryte un peu d'acide atropique, mais sans jamais se transformer totalement.

Merling a transformé l'acide atropique de nouveau en acide tropique et en acide atrolactique : il fixe de l'acide bromhydrique saturé sur l'acide atropique à 100° et obtient l'acide β-bromhydratropique qui, par action de la potasse se transforme en acide tropique. Si l'on opère à plus basse température, on obtient un mélange d'acides α et β-bromhydratropique; le premier de ces deux corps, par action de la

potasse, se transforme en acide atrolactique et non en acide tropique.

On a vu qu'en partant de l'acide tropique, on passe successivement à l'acide atropique, à l'acide hydratropique ou a son dérivé bromé, à l'acide atrolactique et enfin à l'acétophénone.

Tout cela est du plus grand intérêt, attendu que l'atropine contenant un radical commun à ces corps, il importe, avant de songer à faire sa synthèse, de réaliser d'abord celle de l'un d'eux, quel qu'il soit, puisque nous pouvons ensuite passer de lui à tous les autres. L'acétophénone est un produit de synthèse facile à préparer, reste à remonter à l'acide atropique, etc.

M. Friedel traite, à basse température, cet acétophénone par le perchlorure de phosphore et obtient une dichloréthylbenzine, $C^6H^5CO\ CH^3 + PCl^3\ Cl^2 = PO\ Cl^3 + C^6\ H^5\ C\ Cl^2\ CH^3$.

Ce corps est traité en solution alcoolique par du cyanure de potassium, et produit par un contact de quarante-huit heures un oxéthylcyanure : on évapore l'alcool et l'on fait bouillir ce qui reste avec une solution d'hydrate de baryum, pendant huit à dix heures. On obtient ainsi un atropate éthylé de baryum ou un atrolactate éthylé facile à isoler.

On fait bouillir longtemps, au réfrigérant ascendant, cet acide-éther avec de l'acide chlorhydrique, qui le convertit en acide atropique identique à celui qu'on prépare en partant de l'atropine. On peut, en effet, le transformer comme celui-ci, en acide isatropique par une longue ébullition (Ladenburg, Hanriot et

Etard). On réalise encore la synthèse de l'acide tropique, en versant goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré dans un mélange à molécules égales de cyanure de potassium pur et d'acétophénone ; il se forme ainsi la cyanhydrine de l'acétophénone.

$$C^6 H^5 CO CH^3 + CAzH =$$
$$C^6 H^5 C(OH)(CAz)CH^3$$

Il est inutile de séparer ce corps du mélange ; on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré à 0°, puis on chauffe à 130°. Par ce moyen, le groupe CAz est saponifié en même temps que l'oxhydryle est remplacé par du chlore, et on a de l'acide chlorhydratropique, fusible à 88°-89°. Cet acide, soumis à l'ébullition avec de l'hydrate de soude, se transforme en acide atropique, en perdant HCl :

$$C^6 H^5\text{-}C\text{-}Cl\text{-}COOH\text{-}CH^3 =$$
$$HCl + C^6 H^5\text{-}C\text{-}COOH\text{-}CH^2$$

Cet acide se transforme par l'amalgame de sodium en acide hydratropique. Pour transformer l'acide chlorhydratropique en acide tropique, il suffit de chauffer à 130°, en vase clos, avec de la soude caustique.

Ces produits de décomposition et ces remarquables synthèses ont amené Fittig à donner à tous ces corps les formules de constitution suivantes, admises récemment encore par Spriegel, Merling, etc.

$C^6H^5\text{-}CH < {CH^3 \atop CO\text{-}OH}$ Acide hydrotopique.

$C^6H^5\text{-}CBr < {CH^2Br \atop CO\text{-}OH}$ Acide dibromhydratropique.

$C^6H^5\text{-}C(OH) < {CH^3 \atop CO\text{-}HO}$ Acide tropique, isomère de l'acide phényléthylénolactique diatomique et monobasique.

$C^6H^5\text{-}CH < {CH^2\text{-}OH \atop CO\text{-}OH}$ Acide atrolactique.

Ce dernier ne serait pas identique à l'acide phényllactique, mais un isomère de cet acide ; en effet, quand on distille de l'acide atrolactique avec de l'acide chlorhydrique étendu, la vapeur d'eau entraîne de l'acide atropique, formé par déshydratation, et qu'on peut isoler des eaux de condensation (Ladenburg).

Ce fait démontre que l'acide atrolactique n'est pas identique à l'acide phényllactique de Glaser, qui, dans les mêmes conditions, donne de l'acide cinnamique.

Tropine. $C^8H^{15}AzO = C^5H^7(C^2H^4OH)Az(CH^3)$

Ce corps est un produit de dédoublement de l'atropine et aussi bien de l'atropidine. Il a été découvert par Kraut, qui l'appela tropine. *Ce nom a été porté tel que dans notre langue et cela fort maladroitement, car en raison de la volubilité qui la caractérise et qui s'accomode si mal de l'arrêt qu'il faudrait faire en parlant de la tropine pour la distinguer de l'atropine, il en résulte une confusion continuelle. M. Hanriot, qui a fait récemment une conférence fort remarquée*

sur l'atropine nous a fait part de l'ennui qu'il en avait eu; M. Barbier, de Lyon, dit toujours " cette tropine". Nous proposons de l'appeler HEMIATROPINE, *nom qui rappellerait son origine par dédoublement comme les hémi-albumines de Schutzenberger.*

Préparation. — On peut dédoubler l'atropine, soit avec la baryte, soit avec l'acide chlorhydrique. Dans le premier cas, on se débarrasse de l'excès de baryte par un courant d'acide carbonique, et l'on décompose ensuite le tropate de tropine formé par l'acide chlorhydrique. La solution acide est agitée avec de l'éther qui enlève l'acide tropique et laisse le chlorhydrate de tropine. On évapore la solution aqueuse et l'on traite par de l'oxyde d'argent, qui décompose le chlorhydrate ; on se débarrasse de l'excès d'argent par l'acide sulfhydrique, et enfin on évapore après filtration. Si l'on a dédoublé par l'acide chlorhydrique, on évapore à consistance demi-sirupeuse, on enlève les cristaux d'acides tropique et atropique qui se sont formés, et l'on se débarrasse du reste de ces deux acides par agitation avec de l'éther. La suite de l'opération se conduit comme plus haut. On peut aussi retirer la tropine des eaux mères de la préparation de l'atropine : il est fort probable qu'elle se produit pendant l'opération aux dépens de cette dernière, et cependant il n'est pas démontré qu'elle ne préexiste pas dans la plante elle-même, au moins en petite quantité (Ladenburg). La tropine se présente sous forme d'une masse blanche composée de petites aiguilles très fines.

Elle cristallise fort bien par évaporation de ses

solutions alcooliques ou éthérées, en belles tables incolores, fusibles à 61°-62° (Kraut) ou 63° (Schmidt). Elle bout alors vers 299°. Dans le vide ou dans un courant de vapeur d'eau, elle distille sans altération et sans laisser de résidu. Elle est facilement soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, est très hygroscopique, si bien que par une exposition, même peu prolongée à l'air, l'eau qu'elle absorbe en abaisse notablement le point de fusion.

Elle est inodore, mais sous l'influence de la chaleur, elle dégage une odeur propre. Après sa fusion, elle reste longtemps liquide, huileuse.

Elle est fortement alcaline, précipite les métaux lourds de leurs solutions salines, et cependant n'absorbe pas l'acide carbonique de l'air (Ladenburg).

Au rouge, avec de la chaux sodée ou la baryte caustique, elle donne de la méthylamine, de la triméthylamine, de l'hydrogène, du valérylène et des hydrocarbures. On n'a pas signalé de produits aromatiques.

Chauffée à 180° avec l'acide chlorhydrique fumant, elle se transforme en tropidine. On arrive aussi à ce corps en la chauffant à 150° avec l'acide iodhydrique et du phosphore amorphe ; mais si l'on reste au-dessous de 140°, c'est de l'iodure d'hydratropidine qu'on obtient.

ACTION DES OXYDANTS

NITROTROPÉINE — NITROTROPINE — TROPIGÉNINE — ACIDE TROPINIQUE

Nitrotropine

Acide nitrique. — On arrive à de l'acide oxalique et à un corps que Ladenburg considère comme un éther nitrique de la tropine, qui a pour formule $C^8H^{14}Az(AzO^3)$, et que Chastaing appelle nitrotropine $C^8H^{14}(AzO^2)AzO$; on le trouve encore décrit sous le nom de nitrotropéine. On l'obtient en opérant par petites fractions de 2 grammes avec 12 grammes d'acide nitrique à 1,25 de densité, et en refroidissant dès que la réaction devient trop vive. Le produit est étendu d'eau, saturé par de la potasse, et épuisé par de l'éther, qui l'abandonne en beaux cristaux fusibles vers 50°. La nitrotropine est partiellement volatile, mais non sans décomposition, soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme, la benzine. Elle donne un chloroplatinate, un iodhydrate.

Permanganate de potassium : tropigénine. — Si l'on opère en solution alcaline et sans excès, on arrive à la tropigénine ; mais si l'on agit trop vivement, la réaction est destructive, et l'on ne retrouve plus que de l'ammoniaque, de l'acide carbonique, de l'acide oxalique (Merling). Pour préparer la tropigénine, $C^7H^{13}AzO$, on dissout 20 grammes de tropine dans une solution de 10 grammes de potasse dans 1 litre d'eau, et l'on ajoute à froid une solution de 40 à

45 grammes de permanganate de potassium dans 3 litres d'eau. On laisse digérer jusqu'à décoloration, on filtre, on lave, et l'on acidifie par l'acide chlorhydrique, puis on évapore au bain-marie à siccité.

On reprend par l'alcool, qui laisse du chlorure de potassium, on filtre et l'on évapore encore à siccité. Le résidu est repris par l'alcool, dissous dans l'eau, précipité par le perchlorure de platine et l'alcool. Le précipité est dissous dans l'eau et précipité à plusieurs reprises par de l'alcool jusqu'à purification ; il doit être d'un beau jaune pur.

Le chloroplatinate est enfin décomposé par l'hydrogène sulfuré, qui laisse un chlorhydrate qu'il suffit de traiter par l'oxyde d'argent pour obtenir la tropigénine. Celle-ci est purifiée par sublimation ; ce sont des aiguilles incolores, fusibles à 161°, se sublimant à cette même température, soluble dans l'eau, l'alcool, moins dans l'éther. Elle est basique, attire l'acide carbonique de l'air, et donne facilement des produits d'addition avec les iodures alcooliques, en se comportant comme une base secondaire. On connaît son carbonate, son iodhydrate, et même un produit de substitution nitrosé (nitrosotropigénine) obtenu par action du nitrite d'argent sur le chlorhydrate de tropigénine.

Si l'on fait bouillir la tropigénine en solution alcoolique avec de l'iodure de méthyle, on arrive à l'iodure de méthyltropine, tandis que les eaux mères retiennent de l'iodhydrate de tropine (Merling, Ladenburg).

ACTION DU MÉLANGE CHROMIQUE

Acide tropinique.— $C^7H^{11}Az(COOH)^2$. Le dérivé bicarboné de la tropine s'obtient en dissolvant 20 grammes de tropine dans 100 centimètres cubes d'eau, puis on ajoute une solution de 75 grammes d'acide sulfurique et 50 grammes d'acide chromique dans un litre d'eau. On fait bouillir deux heures dans un appareil à reflux.

On traite ensuite par l'acide sulfureux pour réduire l'acide chromique et on sature par de l'ammoniaque à chaud ; on filtre et l'on évapore à siccite. Le résidu est épuisé par de l'alcool ; on traite par la baryte et le tropinate de baryum est exactement décomposé par l'acide sulfurique ; on filtre et l'on évapore. On fait cristalliser le résidu dans l'alcool aqueux : ce sont de petites aiguilles jaunâtres, solubles dans l'eau, l'alcool aqueux, insolubles dans l'alcool absolu et l'éther, leur point de fusion est à 220° ; à température plus élevée, l'acide tropinique se décompose en acide carbonique et acide monocarboxylique. Merling a fait voir une remarquable relation de ce corps avec la pipéridine ou plutôt avec ses produits dérivés alcooliques, faits d'autant plus intéressants qu'ils indiquent par où il faudra passer pous arriver à la synthèse de la tropine. Cet auteur lui donne pour formule :

$$\begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ / & & \backslash \\ CH^2 & & CH\text{-}CO\text{-}OH \\ | & & | \\ CH^2 & & CH\text{-}CO\text{-}OH \\ \backslash & & / \\ & Az & \\ & | & \\ & CH^3 & \end{array}$$

formule qui montre que ce corps est un acide bicarboné de la méthylpipéridine et fixe définitivement ses relations et celles de la tropine avec les bases pyridiques.

En effet, elle conduit par la tropine et la tropidine aux formules :

$$\begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ / & & \backslash \\ CH^2 & & CH\text{-}CH\text{-}OH \\ | & & |\quad\ \ | \\ CH^2 & & CH\text{-}CH^2 \\ \backslash & & / \\ & Az & \\ & | & \\ & CH^3 & \end{array}$$

Tropine

$$\begin{array}{ccc} & CH^2 & \\ / & & \backslash \\ CH^2 & & CH\text{-}CH \\ | & & |\quad\ \ | \\ CH^2 & & CH\text{-}CH \\ \backslash & & / \\ & Az & \\ & | & \\ & CH^3 & \end{array}$$

Tropidine

ACTION DE L'ACIDE CHLORHYDRIQUE

Tropidine. $C^5 H^6 (C^2 H^4) Az (CH^3) = C^8 H^{13} Az$.

En général, lorsqu'on traite l'atropine en tube scellé avec de l'acide chlorhydrique, en vue d'obtenir de la tropine, on dépasse le but et l'on arrive en partie à la tropidine par perte d'une molécule d'eau.

On arrive le mieux à cette base en traitant l'atropine, ou la tropine, avec l'acide chlorhydrique fumant, additionné d'acide acétique glacial et chauffant à 180°.

L'acide sulfurique étendu de trois volumes d'eau conduit au même but ; et mieux encore, l'acide sulfurique concentré chauffé à 165°. Il suffit, dans l'un ou l'autre cas, de saturer par de la potasse la liqueur acide et de distiller. La tropidine est extraite des produits de la distillation avec de l'éther : c'est un liquide *à odeur stupéfiante de conicine*, dont la tropidine ne diffère que par 2 H^2; sa densité = 0, 665, elle bout à 165° ; sa densité de vapeur = 4,08. Soluble dans l'eau froide, moins dans l'eau chaude, elle forme facilement des sels et des dérivés alcooliques en se comportant comme une base tertiaire ; son bromhydrate chauffé avec du brome à 180° donne du bromure d'éthylène et de la méthyldibromopyridine et même de la dibromo pyridine (Ladenburg.

ACTION DE LA CHAUX SODÉE SUR LA TROPINE

Tropilène $C^7H^{10}O$ et *Tropilidène* C^7H^8.

Quand on distille de la tropine avec de la chaux sodée, on obtient un liquide contenant de la triméthylamine ou de la diméthylamine, du *tropilène*, du *tropilidène*, etc., que l'on sépare par distillation fractionnée. Le tropilène s'obtient mieux en distillant l'iodure de diméthyltropine, ou encore l'iodure de méthyltropidine avec de la potasse :

$$C^8H^{13}AzC^2H^5I + KHO = C^7H^{10}O + AzH(CH^3)^2 + KI$$

C'est un liquide presque insoluble dans l'eau, rappelant par son odeur à la fois l'acétone et l'essence d'amandes amères. Il bout à 180°-182°, sa densité est 1,010. C'est un réducteur assez puissant. Par oxydation par l'acide azotique fort, il donne de l'acide adipique normal C^6H^{10}, O^4 et de l'acide oxalique. En l'unissant à la méthylamine, il donne de la β-méthyltropine. Le tropilidène C^7H^8, s'obtient en même temps que le corps précédent, en distillant l'iodure ou l'hydrate de diméthyltropine avec les alcalis. C'est un liquide bouillant à 113°-115°, sa densité = 0,91 à 0°. Il rappelle par son odeur le toluène. Il donne avec le brome un produit d'addition ; si l'on traite le bromhydrate de tropilidène sec avec du brome à 170° ou 180°, on obtient de l'acide bromhydrique, du bromure d'éthyle

et de la *dibromo-pyridine*. Le tropolidène apparaît donc ici comme un produit d'addition hydrogéné, et en même temps comme un dérivé éthylénique d'une méthylpyridine, c'est-à-dire comme s'il avait une constitution représentée par $C^5H^6(C^2H^4)$ Az CH^3, en sorte que, pour la tropine elle-même, on arriverait à la formule $C^5H^7(C^2H^4—OH)$ Az CH^3. (Ladenburg.)

Sels de tropine. — La tropine donne avec les acides des sels facilement cristallisables, de même que les sels doubles. Le chloroplatinate de tropine $(C^8H^{15}AzOHCl)^2PtCl^4$ forme des cristaux monocliniques, orangés, assez solubles dans l'alcool. On connaît le chloroaurate, le picrate, etc. Ladenburg a aussi étudié la combinaison de la tropine avec l'acide tropique lui-même ; ce sont des cristaux incolores, très solubles dans l'eau. Par la façon dont la tropine se comporte avec les iodures alcooliques, et aussi avec l'acide nitreux, il semble qu'elle est une monamine tertiaire.

Les produits d'additions qu'on obtient si facilement par son union avec les iodures alcooliques sont intéressants par les divers produits dérivés qu'on en obtient.

Iodhydrate de méthyltropine, $C^8H^{15}AzO\,CH^3I$. — Ce corps résulte de l'action très vive de l'iodure de méthyle sur la tropine. Il cristallise, par évaporation de sa solution alcoolique, en petits cubes inaltérables à l'air, brillants. Par action du chlorure d'argent sur ce corps, on obtient le chlorhydrate correspondant,

qui s'unit facilement au chlorure de platine et donne un chloroplatinate $(C^8H^{15}AzO\,CH^2Cl)^2\,PtCl^4$, soluble dans l'eau bouillante, et donnant des prismes oranges par refroidissement. En traitant l'iodhydrate de méthyltropine par l'oxyde d'argent, on le convertit en un hydrate qui donne, par distillation, la α-méthyltropine $C^8H^{14}(CH^3)AzO$, baze incolore, bouillant vers 243°, presque inodore, très soluble dans l'eau.

Unie à l'iodure de méthyle, elle se transforme en iodure d'α-diméthyltropine $C^8H^{14}(CH^3)AzO\,CH^3I$, sel en petites aiguilles incolores, qui donne le composé chloré correspondant par action du chlorure d'argent, composé avec lequel on forme un chloroplatinate orange et cristallin.

Par l'action des alcalis, cette diméthyltropine iodée donne un hydrocarbure, le *tropilidène*, C^7H^8, déjà étudié.

De l'hydrate de diméthyltropine on obtient, par distillation, de la triméthylamine, du tropilidène et du tropilène, $C^7H^{10}O$. Si à ce tropilène on ajoute de la diméthylamine, on obtient un liquide bouillant de 198° à 205°, qui n'est autre chose qu'un isomère de l'α-méthyltropine, la β-méthyltropine ; ce corps est facilement dédoublé en tropilène et diméthylamine.

En distillant de l'hydrate de diméthyltropine, Merling a encore obtenu une base, isomère de la méthyltropine, en petite quantité. (Voir méthyltropine.)

Elle se distingue de l'α-méthyltropine par sa difficile solubilité dans l'eau, et de la β-méthyltropine par le peu de solubilité de son chloroplatinate.

Produits éthylés. — Si au lieu d'employer l'iodure de méthyle, on se sert d'iodure d'éthyle, on arrive de même à un iodhydrate d'éthyltropine, qui, par action de l'oxyde d'argent, donne l'hydrate d'éthyltropine : c'est une base brune, solide, amorphe, insoluble dans l'éther, et qui a résisté jusqu'ici à l'action de la chaleur et de l'iodure d'éthyle. On connaît le dérivé chloré correspondant et son chloroplatinate (Ladenburg).

Hydrotropine (Ladenburg). — Si l'on traite à 140° la tropine par l'acide iodhydrique et le phosphore amorphe, on arrive à produire de l'iodure d'hydrotropine, $C^8 H^{17} Az I^2$, qui cristallise, par évaporation de sa solution aqueuse, en prismes incolores et brillants. Ce corps, par action du chlorure d'argent, n'échange qu'un seul atome d'iode contre le chlore : le chloroiodure ainsi obtenu donne un chloroplatinate et un chloroaurate, nettement cristallisés et difficilement solubles.

Ladenburg a décrit en outre une base qu'il a obtenue par l'action de l'oxyde d'argent sur l'iodure d'hydrotropine : c'est la métatropine ? dont la formule serait $C^8 H^{15} Az O$ (?) liquide ne se solidifiant pas à 30°, bouillant à 238°.

Ladenburg a émis des doutes sur le bien fondé de la formule ci-dessus.

L'iodure d'hydrotropine, par action de la poudre de zinc et de l'acide chlorhydrique, serait facilement converti en hydrotropine, $C^8 H^{15} Az$, vraie, qui bout de 167° à 169°. Ce corps, dont la formule a été établie

d'après la densité de vapeur, se dissout plus facilement dans l'eau froide que dans l'eau chaude et a un poids spécifique de 0,9366 à 0°.

TROPÉINES

Synthèse de l'atropine. — Les tropéines ont été obtenues par Ladenburg. Nous avons vu qu'en unissant la tropine à l'acide tropique, il a obtenu un sel qui ne diffère de l'atropine que par les éléments de l'eau en plus ; or, il a réussi à enlever cette molécule d'eau et à régénérer un corps absolument identique à l'atropine. En traitant dans les mêmes conditions les sels de tropine à acides organiques, il a préparé une classe d'alcaloïdes nouveaux, parallèles à l'atropine : ce sont les tropéines. L'atropine peut donc être considérée comme la tropéine de l'acide tropique.

Synthèse partielle de l'atropine. — Ladenburg prépare un tropate de tropine chimiquement pur ; ce sel est en beaux cristaux blancs, solubles dans l'eau *et sans aucune action mydriatique*. Ce sel est additionné d'acide chlorhydrique étendu et chauffé à 100° en tube scellé. Il se sépare une huile que l'on isole par filtration. Le liquide filtré, presque saturé par du carbonate de potassium, donne une nouvelle quantité de ce corps huileux, qu'on ajoute au précédent. Le reste du liquide filtré est sursaturé par du carbonate de potassium qui donne naissance à un nouveau

précipité huileux qui bientôt devient cristallin. On enlève les cristaux, on les essore, puis on les dissout dans la plus petite quantité possible d'alcool. On ajoute un peu d'eau et bientôt l'atropine pure se dépose en cristaux.

Cette atropine est identique à celle qu'on retire de la belladone, même formule, même point de fusion, même action mydriatique, fait important, puisque le tropate de tropine ne dilate pas la pupille ; de plus cette atropine artificielle donne, avec les réactifs des alcaloïdes, les mêmes réactions que l'atropine naturelle.

Ce n'est là qu'une synthèse partielle.

Arrivera-t-on jamais à la synthèse réelle de l'atropine ? Cela doit dès maintenant ne laisser aucun doute. Nous avons vu que la première partie du problème est résolue, la seconde n'est pas irréalisable, et tout fait prévoir que la chimie en aura sous peu raison.

La tropidine $C^8H^{13}Az$, qui résulte de la déshydratation de la tropine, ne diffère numériquement et peut-être même, en tant que constitution de la collidine $C^8 H^{11} Az$, que par H^2 en plus. Enlever H^2 à un hydrocarbure est chose possible : mais ici le problème se complique de nombreux cas d'isomérie que la théorie fait prévoir, car non seulement il faudra essayer de partir successivement de toutes les collidines déjà connues, collidines artificielles, collidines de goudron; mais encore enlever H^2 de toutes les positions possibles ; la tropidine ou son isomère obtenue, il faudra fixer H^2O pour obtenir la tropine. Ce ne sera pas moins de seize à vingt composés, peut-être plus encore,

qu'il faudra ainsi préparer, et encore il ne sera pas absolument certain qu'au milieu de tous ces produits se trouve une tropine conforme au type cherché...

Hâtons-nous d'ajouter que, ici encore, il est à espérer que le problème se simplifiera en pratique, et que les réactions du laboratoire suivront les mêmes tendances que celles de la nature, c'est-à-dire qu'elles mèneront de préférence à cette même atropine.

Autres tropéines. — On a préparé un assez grand nombre de tropéines d'après la méthode ci-dessus ; on a particulièrement étudié :

La tropéine salicylique ;
La tropéine oxybensoïque ;
La tropéine benzoïque ;
La tropéine atropique ;
La tropéine cinnamique :
La tropéine phénylacétique ;
La tropéine phtalique.

Tous ces alcaloïdes artificiels présentent les caractères des alcaloïdes naturels en présence des réactifs ; ils sont presque tous cristallisés, sauf l'acétophényltropéine, et donnent des chloroplatinates et des chloroaurates ; ils sont en général beaucoup moins toxiques que l'atropine et non mydriatiques. Cependant l'un d'eux fait exception, c'est la tropéine oxytoluique, qui est un liquide incristallisable, facile à obtenir très pur par décomposition de son chloroaurate au moyen de l'hydrogène sulfuré. Tout en étant moins toxique que l'atropine, elle dilate fort bien

la pupille, aussi a-t-on proposé de la substituer à celle-ci en oculistique, sous le nom d'homatropine.

ATROPIDINE

(*Syn. : Hyosciamine, Daturine, Duboisine, Atropine β.*). Cet alcaloïde se retirait, il y a peu d'années encore, très péniblement de la jusquiame noire, par un procédé décrit dans tous les traités classiques. Elle a longtemps figuré comme alcaloïde spécial, caractéristique de cette plante; sa formule, établie par Kletzinsky, d'après une analyse de son chloroaurate, était représentée par $C^{15}H^{17}AzO$; Wadgymar proposa plus tard $C^{20}H^{32}AzO^{2}$. Rennard, cependant, analysant le chloroaurate, trouva précisément les mêmes chiffres que Planta avait obtenu avec le chloroaurate d'atropine; Hœhn et Reichardt trouvèrent $C^{15}H^{23}AzO^{3}$; enfin, Ladenburg arriva à la formule $C^{17}H^{23}AzO^{3}$, et reconnut ainsi l'isomérie de ce corps avec l'atropine.

Préparation. — On peut partir de l'atropine commerciale, ou bien des eaux mères de la préparation de celle-ci.

On suit le procédé employé par M. Regnauld : on prépare dans l'un et l'autre cas un chloroaurate qu'on purifie par de nombreuses cristallisations, jusqu'à ce qu'il se *présente en belles lamelles à faces rectangulaires d'un jaune d'or éclatant, fusibles à 159°.*

Le chloroaurate est dissout dans l'eau et traité par

un courant d'hydrogène sulfuré; on filtre, on concentre, et l'on précipite par une solution forte de carbonate de potasse, puis on extrait l'alcaloïde au moyen du chloroforme. Par évaporation, celui-ci laisse de petites aiguilles soyeuses.

On dissout enfin ces aiguilles dans l'alcool et l'on verse la solution dans l'eau: l'atropidine se sépare en cristaux.

Les quantités d'atropidine (hyoscyamine) obtenues par les divers auteurs sont extrêmement variables, très faibles, et encore toujours trop élevées, attendu qu'ils ont compté comme atropidine un mélange de ce corps avec une quantité souvent équivalente d'atropine. *20 kilogrammes de semences de jusquiame* n'ont fourni à M. Moraux que 0 gr. 25 à 0 gr. 30 de cet alcaloïde cristallisé. (Regnauld, *loc. cit.*)

Propriété. — L'atropidine pure, extraite du sel aurique, cristallise de sa solution alcoolique versée dans l'eau, en petites aiguilles brillantes et soyeuses; mais cette cristallisation est toujours beaucoup plus difficile à obtenir qu'avec l'atropine; ainsi, elle ne cristallise jamais par évaporation de ses solutions aqueuse ou alcoolique, qui l'abandonnent en une masse sirupeuse.

Les cristaux purs fondent exactement à 108,5 (Ladenburg); contrairement à l'atropine, elle est optiquement active $\alpha/D=14,5$; elle est très soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme, presque insoluble dans l'eau.

Elle paraît être sublimable sous l'influence d'une

chaleur ménagée, sous forme de fines aiguilles (1), souvent longues de deux lignes, elle peut également être entraînée, sans décomposition, par la vapeur d'eau. Pure, elle ne s'altère pas à l'air et n'attire pas l'acide carbonique. Il en est tout autrement si elle est impure ; elle est alors hygroscopique, elle brunit et dégage une odeur rappelant le tabac ; elle est fortement alcaline, d'une saveur irritante, forte, désagréable. L'atropidine et ses sels sont des toxiques énergiques et sont très mydriatiques.

Réactions. — L'atropidine donne, avec les réactifs ordinaires des alcaloïdes, des réactions qui se confondent, à peu de choses près, avec celles de l'atropine. Le chlorure de platine ne donne rien avec les solutions étendues, mais en solutions concentrées, on obtient des flocons bruns. Le réactif de Bouchardat donne un précipité kermès, qui est commun à l'atropine et à l'atropidine, de même que celui du *réactif de Meyer* (précipité blanc caséiforme), du *tannin* (blanc en solution chlorhydrique acidulée); le chlorure mercurique (blanc), l'acide picrique (jaune). Le chlorure d'or donne encore un précipité blanc jaunâtre dans des solutions assez étendues. Cette réaction est précieuse et a été choisie par M. Regnauld pour caractériser et spécifier définitivement les alcaloïdes mydriatiques ; au bout de quelques heures, le chloroaurate se dépose, par le refroidissement, sous la forme d'une masse cristalline jaune, tantôt *brillante*,

(1) Wadgymar.

tantôt d'un *aspect terne*. Chacun de ces chloroaurates purifiés par des cristallisations répétées donne un sel qui, soumis à la dessiccation complète à +100°, possède un point de fusion différent. Le sel terne et à cristallisation confuse fond vers +139° (Ladenburg); le sel *jaune d'or cristallise en belles lames à larges facettes rectangulaires, éprouve la fusion vers* + 159°. (LADENBURG, REGNAULD, *loc. cit.*) C'est ce dernier qui répond à l'atropidine. Ainsi donc, ce qui caractérise l'atropidine, c'est d'abord son point de fusion qui est à 108° 5 et non à 113° 5 comme pour l'atropine et ensuite un chloroaurate qui fond à 159° et non à 135° comme celui d'atropine.

Sels d'atropidine. — Ladenburg n'a pu obtenir cristallisés les sels simples d'atropidine pure; avec le produit impur, contenant sans doute de l'atropine et de l'hyoscine, il a obtenu des cristaux de chlorhydrate, de sulfate, d'azotate et d'oxalate.

Les sels doubles, au contraire, s'obtiennent facilement; outre le sel aurique, on a préparé le sel platinique $(C^{17} H^{23} Az O^{3} H Cl)^{2} Pt Cl^{4}$, en cristaux tricliniques fusibles à 207°-210°.

Le sel double mercurique se sépare des solutions un peu concentrées d'atropidine par addition de $Hg Cl^{2}$ sous forme d'une huile qui bientôt se solidifie en belles tables (Ladenburg).

L'atropidine donne avec les iodures alcooliques des dérivés exactement comme l'atropine. L'éthylatropidine (éthylhyosciamine) a été surtout étudiée.

Produits de dédoublement. — En chauffant l'atropidine avec la solution de baryte, on obtient des produits de dédoublement qui ont été considérés par Hœhn et Reichardt comme de *l'hyoscine*, à laquelle ils ont donné pour formule $C^6 H^{13} Az$ et de l'acide hyoscyanique $C^9 H^{10} O^3$.

Mais Ladenburg a démontré que, dans cette réaction, l'atropidine se comporte exactement comme l'atropine, c'est-à-dire qu'elle se dédouble en tropine et en acide tropique. Cette remarquable découverte a fixé définitivement l'isomérie de ces deux alcaloïdes, car, telle est l'identité entre les produits de leurs dédoublements, que l'éminent chimiste a réussi à préparer artificiellement l'atropine avec ceux de l'atropidine.

HYOSCINE

Ce corps est encore un isomère de l'atropine ; il a été découvert, comme on l'a vu, par Buchheim (1876), qui le premier s'est aperçu de l'existence, à côté de l'atropidine extraite de la jusquiame, d'un alcaloïde amorphe, et il proposa le nom de kéranine.

Ce corps forme sans doute la majeure partie de l'hyoscyamine amorphe du commerce, substance brune, demi fluide.

Préparation. — On prépare l'hyoscine en partant de ce produit : on y ajoute du chlorure d'or, qui

précipite d'abord du chloroaurate d'hyorcine, à l'état poisseux, mais cristallisant facilement par refroidissement de sa solution aqueuse bouillante ; le sel aurique d'atropidine, beaucoup plus soluble, reste dans les eaux mères. Les cristaux sont traités par H^2S, puis par le carbonate de potassium : on obtient un dépôt d'aspect huileux qu'on dissout par du chloroforme. Celui-ci est séparé, séché par du carbonate de potassium et enfin évaporé. On arrive au même but en traitant par ce procédé les eaux mères de l'atropidine.

Propriétés. — L'hyoscine est une substance amorphe, incolore, demi-fluide, difficilement soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'alcool et l'éther.

Elle est mydriatique comme ses deux isomères.

Réaction. — En solution chlorhydrique étendue et acide, elle donne par le réactif de Meyer un précipité jaune clair, amorphe ; par le sublimé corrosif, un précipité huileux ou plus rarement solide et amorphe ; par le réactif de Bouchardat, un précipité noir, huileux, de periodure d'hyoscine ; par le cyanure de potassium, un précipité blanc, amorphe.

Sels. — Le chlorhydrate ne cristallise pas ; le bromhydrate donne au contraire des cristaux volumineux, incolores, très solubles, contenant 3 1/2 H^2O, qu'ils perdent par dessiccation en présence d'acide sulfurique. L'iodhydrate est en petits cristaux monocliniques, jaunâtres, assez peu solubles ; les solutions sont levogyres.

Le chloroaurate est en beaux prismes jaunes, larges, bien formés ; modérément brillants : ce sel se distingue du chloroaurate d'atropidine par une moindre solubilité, un éclat moindre également, et un point de fusion plus élevé. Le chloroplatinate est facilement soluble dans l'eau, et *même dans l'alcool éthéré*, il est en petits cristaux octaédriques.

Dédoublement de l'hyoscine. — Si l'on traite l'hyoscine en vase clos comme ses isomères, ou simplement en vase ouvert à 60°, on obtient un dédoublement, qui produit un acide tropique identique à ceux de l'atropine et de l'atropidine, mais au lieu de tropine, on obtient une base différente, la pseudo tropine.

Pseudo-tropine. — $C^8 H^{15} Az O$. Elle est isomère de la tropine ; elle est en masse cristalline tombant en déliquium au contact de l'air ; son point de fusion est de 241°-243°.

Elle fournit un chloroplatinate, en petits prismes rhombiques oranges ; un chloroaurate, en petits cristaux tranchants, brillants ; un picrate et un chloromercuriate cristallisant facilement. (*Dict. de Ladenburg*, *et Etard*, *dict. de Wurtz*, suppl.).

SOLANINE

Historique. — La solanine a été découverte en 1820 ou 1821 par Desfosses, pharmacien à Be-

sançon, dans les baies de la morelle (*Solanum nigrum*); Legrip l'a isolée des feuilles, des tiges et des baies de la douce amère (*S. dulcamara*); Chevalier et Payen, du *S. verbascifolium*; Fodéré et Hecht, du *S. lycopersicum*; Pelletier, des fruits du *S. ferox*; Otto l'a trouvée dans les jeunes pousses des pommes de terre, et Wachenroder dans les baies vertes de la même plante.

On l'a trouvée en outre dans les fruits du *S. mammosum*, dans toutes les parties du *S. sodomeum*, et enfin récemment dans le *Scopolia japonica*.

Il est certain que la toxicité des fruits de la pomme de terre était connue de nos pères, plus peut-être par analogie avec les autres plantes de la famille des solanées que par des expériences sérieuses, et que ce fut là le plus grand écueil que rencontra leur illustre vulgarisateur. Depuis, on s'est demandé si cette toxicité ne pouvait pas, à un moment donné, s'étendre au précieux tubercule lui-même ; or, d'une part, les exemples ne manquent pas où des personnes se sont trouvées très sérieusement incommodées, pour avoir fait usage de pommes de terre ayant verdi sous l'influence des rayons solaires, et chacun connaît l'âcreté toute spéciale qu'elles produisent alors dans l'arrière-gorge ; d'autre part, des analyses directes ont prouvé que dans les conditions ordinaires de conservation des tubercules, c'est-à-dire à l'ombre, c'est exclusivement dans les jeunes pousses et dans les parties de pelure avoisinantes qu'on trouve de la solanine. Vieth admet cependant la possibilité de la formation de la solanine, même en dehors

de la germination, dans des conditions spéciales, qu'il ne précise pas d'ailleurs.

Haaf prétend que de 500 grammes de pommes de terre germées, privées avec soin non seulement de leurs germes, mais encore de leur pelure, il a pu retirer : en mai, 0 gr. 12; en juillet, 0 gr. 16 de solanine; tandis qu'un pareil poids de pelures lui en aurait donné 0 gr. 18 et 0 gr. 24 dans les mêmes conditions.

Ce résultat que nous sommes loin de mettre en doute, doit être pris en sérieuse considération par les chimistes-experts.

La solanine n'est pas un alcaloïde vrai, mais un glucoside à fonction alcaloïdique. Sa formule exacte ne semble pas encore définitivement arrêtée : les premières analyses faites par Blanchet et Henry ont conduit le premier à la formule $C^{42} H^{68} Az O^{14}$, le second à $C^{28} H^{42} Az O^{3 1/2}$, soit $C^{56} H^{84} Az^2 O^7$. Pour Gmelin, l'azote trouvé était une impureté, et la solanine n'avait rien de commun avec les alcaloïdes ; il lui donnait la formule $C^{14} H^{72} O^{15}$.

Delff calcula $C^{20} H^{32} O^7$, et il admit que par dédoublement ce corps donnait du glucose, sans fixation d'eau. Zwenger et Kind ont proposé la formule $C^{43} H^{71} Az O^7$. M. Moitessier a trouvé pour la solanine de la douce amère, qui, selon lui, n'est pas identique avec les solanines tirées des autres végétaux, la formule $C^{21} H^{35} Az O^{16}$: cette formule est également celle à laquelle arriva plus tard Kletzinsky : c'est donc celle qui paraît la plus probable.

Depuis, Hilger a proposé $C^{42} H^{87} AzO^{15}$, d'après

les analyses d'un produit fondant exactement à 235°, et d'un dérivé hexacétylé pur.

Préparation. — On s'adresse aux jeunes pousses de pomme de terre, longues au plus de 5 à 6 centimètres, on les fait infuser encore fraîches dans l'eau chaude acidulée avec de l'acide sulfurique (Reuling) ou mieux dans de l'eau pure. On exprime rapidement, on ajoute de l'ammoniaque et l'on filtre aussitôt la liqueur encore très chaude. La solanine précipite en entraînant des phosphates alcalinoterreux : on laisse un certain temps le précipité en contact avec les eaux ammoniacales, puis on le recueille, on le lave à l'eau froide, on le dessèche complètement, et enfin, on l'épuise en le faisant bouillir à plusieurs reprises avec de l'alcool à 80 °/₀. Par refroidissement des liqueurs alcooliques filtrées bouillantes, la solanine se sépare, en général déjà pure. On achève sa purification, par cristallisations répétées dans de l'alcool, jusqu'à ce qu'elle se dissolve dans l'acide chlorhydrique froid sans aucun louche (Reuling).

Otto préfère traiter les jeunes pousses fraîches par de l'eau acidulée à l'acide sulfurique, précipiter par l'acétate de plomb, qui enlève les acides sulfurique, phosphorique, les matières colorantes et gommeuses; il sature par un lait chaux, recueille le précipité, le sèche, et le reprend par de l'alcool à 80 °/₀ bouillant. Par refroidissement, la solanine cristallise.

M. Cazeneuve a donné (*Rech. et Ext. des alcaloïdes*, 1875, *Delahaye*) un procédé qui mène facilement et rapidement à une solanine pure. Il broie

1 kilogramme de germes de pommes de terre avec 500 grammes de chaux éteinte; la masse est desséchée sur des assiettes à 40°, puis épuisée par digestion au bain-marie avec de l'alcool fort; celui-ci, par simple refroidissement, donne de la solanine cristallisée. Il recueille ces cristaux et les lave à l'alcool froid, puis à l'éther, et enfin, les met sécher dans le vide ou même à l'air libre.

Propriétés. — La solanine cristallise en petites aiguilles soyeuses et incolores; au microcospe, on distingue facilement que ce sont des prismes à quatre pans parfaitement définis. Elle est presque insoluble dans l'eau, dans l'éther et la benzine, difficilement soluble dans l'alcool froid, mais assez facilement dans l'alcool bouillant et dans l'alcool amylique chaud. Si l'on refroidit rapidement les solutions alcooliques de solanine, ou de ses sels, on n'obtient pas de cristaux (Dragendorff) mais une masse à apparence de gelée, dans laquelle on trouve au microscope de fines aiguilles extrêmement ténues. C'est aussi sous cette forme de gelée qu'elle est précipitée de ses solutions salines par l'ammoniaque et les alcalis fixes; selon Otto, cette solanine en gelée, qui par dessiccation donne un résidu corné, résistant, serait bien plus soluble dans l'alcool que la solanine cristallisée.

La solanine est à peine alcaline; elle est amère, nauséeuse, assez âcre. Elle est inodore, mais si on la chauffe, surtout si elle est humide, elle dégage une odeur rappelant celle des pommes de terre que l'on cuit.

C'est un poison assez énergique, mais elle n'est pas mydriatique. Elle fond entre 235 et 240° (1), en donnant par refroidissement une masse amorphe, jaunâtre. Chauffée au-dessus de son point de fusion, elle se décompose et dégage des fumées rutilantes à odeur de *caramel*, en même temps que de la *solanidine* se volatilise ; il reste un charbon léger, poreux, très inflammable.

Réactions. — L'acide sulfurique concentré colore la solanine en rouge orange clair, nuance qui vire lentement, en vingt heures environ, en brun. Si l'on ajoute à cette solution fraîchement préparée, un peu d'*acide azotique concentré*, elle passe au jaune pâle ; par l'addition de molybdate de sodium, elle devient rouge cerise, puis rouge brun, jaune, et enfin jaune verdâtre, en même temps qu'il se forme des flocons noirs ; par addition de *bichromate* de potassium, elle devient bleu clair, ensuite verte, et enfin si on la remue avec un agitateur, sous les *vapeurs de brome*, elle devient *brune*. Si on met sur le porte-objet du microscope un peu de solanine avec une goutte d'acide sulfurique, étendu à $\frac{1}{100}$ et si l'on observe avant dessiccation totale, on reconnaît facilement des prismes à quatre pans ; si l'on chauffe alors doucement la lamelle, la masse humide se colore en rouge clair, puis en pourpre, et enfin en rouge brun. Par refroidissement, elle passe successivement au violet, au noir bleu, enfin au vert. Au milieu de la substance

(1) Selon Hilger, à 255°, si elle est pure.

colorée, on reconnaît au microscope des cristaux incolores.

Si on laisse tomber un peu de solanine dans un mélange à volumes égaux d'alcool et d'acide sulfurique, il se produit une coloration rosée, devenant peu à peu rouge cerise ; cette coloration reste alors stable (Helwig, Bach). Dragendorff met 9 centimètres cubes d'alcool absolu par 6 centimètres cubes d'acide. La solanine se dissout sans coloration dans l'acide azotique fort ; mais plus tard il se forme un cercle bleu autour de la goutte qui s'évapore.

Le chlorure d'or, celui de platine, le sublimé, et même le réactif de Meyer ne donnent aucune réaction dans les solutions contenant moins de $\frac{1}{3000}$ de solanine. Des solutions de ce titre ne donnent non plus de précipité avec le tannin ou l'acide picrique, *à moins qu'on n'y ajoute une dose notable d'acide sulfurique :* le précipité est souvent long à se former (vingt-quatre heures), et il est soluble à chaud. L'iodure double de bismuth et de potassium donne aussi, dans les solutions étendues, un louche, et, dans les solutions plus concentrées, un précipité orange.

L'acide phosphomolybdique donne un précipité jaune citron, pulvérulent, ne devenant pas bleu par addition d'AzH^3. Mais si l'on décompose la solution de solanine, fortement acidifiée par de l'acide sulfurique, au moyen du peroxyde manganèse, et si l'on filtre après quelques heures, on obtient par l'acide phosphomolybdique un précipité qui, par AzH^3 se dissout en partie avec une coloration bleue, en partie, reste à l'état de précipité bleu. Les solutions alcalines de

cuivre ne sont pas réduites par la solanine ; selon Hager, ne seraient non plus réduites les solutions d'or ou d'argent.

Si l'on chauffe la solanine, elle donne un sublimé caractéristique et dégage une odeur de caramel.

Le séléniate de sodium, chauffé très doucement en solution sulfurique avec de la solanine, donne une coloration violette intense, qui augmente ensuite par refroidissement.

Ce réactif renferme :

Séléniate de soude.	0,30
Acide sulfurique pur	6 cc.
Eau distillée	8 cc.

Avec le vanadate d'ammonium, dissous dans SO^4H^2 pur, la solanine donne, au bout d'un certain temps, une coloration d'un beau rouge (Drag.)

Notons immédiatement qu'en toxicologie on est déjà mis sur la voie de la présence de la solanine, par ce fait *qu'elle n'est enlevée ni par le chloroforme, ni par la benzine, ni par l'éther de pétrole, pas plus de ses solutions alcalines que de ses solutions acides*, tandis que l'alcool amylique l'enlève facilement de ces dernières, surtout à chaud. En cela, elle ne saurait être confondue qu'avec la morphine, dont tant de caractères bien connus la distinguent ; on a conseillé, en outre, pour éviter toute erreur, de dédoubler la solanine par l'acide chlorhydrique chaud, d'où production de glucose facile à caractériser (la solution primitive ne doit pas réduire la

liqueur de Féehling), et de solanidine, soluble dans l'éther.

Sels de solanine. — On connaît des sels neutres et des sels acides; les premiers sont encore légèrement acides au tournesol ; ils ont une saveur amère et piquante et sont pour la plupart très solubles dans l'eau et l'alcool. Les solutions alcooliques les abandonnent le plus souvent en masse gélatiniforme ; les solutions aqueuses sont assez altérables, surtout sous l'influence de la chaleur; elles laissent déposer des flocons qui sont sans doute de la solanidine. Le sulfate seul fait exception : la solution est très stable. On connaît le chlorhydrate, le nitrate, les sulfates neutre et acide, les oxalates, les phosphates, chromate manganate, tartrate, ferrocyanure, etc. On a préparé aussi des sels doubles, le chloroplatinate, le chloroaurate. (Ladenburg, *loc. cit.*)

M. le professeur Moitessier a préparé une éthylsolanine, en chauffant une solution alcoolique de solanine, à 120°, avec de l'iodure d'éthyle; il précipite ensuite le produit de la réaction par de l'ammoniaque. Il décrit ce corps comme une poudre composée de cristaux microscopiques, incolores, inodores, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, et surtout dans les acides étendus, avec lesquels il donne des sels incristallisables, à apparence gommeuse.

Dans les mêmes conditions d'opération M. Moitessier a préparé aussi une amlysolanine et une éthylamylsolanine. En chauffant à 160° la solanine avec cinq fois son poids d'anhydride acétique, on obtient

une acéthylsolanine dont la formule probable est $C^{42} H^{63} (C^2 H^3 O)^6 Az O^{15}$: c'est un corps cristallisant en belles aiguilles dans l'éther, et contenant alors 23,7 °/₀ d'acétyle. Outre ce dérivé hexacétylé, on arriverait aussi à un dérivé pentacétylé, cristallisant dans l'alcool et l'éther en belles aiguilles fusibles à 150°. (*Dict. Wurtz*, suppl. p. 1432.)

Produits de dédoublement. — Constitution. On a vu que si l'on chauffe la solanine au-dessus de son point de fusion, elle se décompose en dégageant une odeur caractéristique de caramel ; si l'on opère par distillation sèche méthodique, on obtient un produit à réaction acide qui contient de la *solanidine* et des substances empyreumatiques non étudiées ; c'est là une première indication de sa constitution. Elle n'est pas altérée par ébullition avec la lessive de potasse (?) *(Dict. de Ladenburg)*, tandis que l'acide azotique fumant donne lieu à la formation de cristaux en aiguilles jaunâtres.

Kletzinsky par action de l'amalgame de sodium et d'un peu d'eau, a vu la solanine se décomposer en nicotine et acide butyrique, et il donne une formule improbable de cette réaction, parce que les rendements respectifs en nicotine et acide butyrique s'en écartent trop. Il a obtenu également de la nicotine et de l'acide butyrique, par fermentation de la solanine avec du fromage, de la craie et du sucre. (Ferm. butyrique.)

Si l'on dissout de la solanine dans de l'acide chlorhydrique concentré, et froid, il se produit en général

un précipité rouge brun : celui-ci est constitué par les chlorhydrates de deux bases très peu solubles dans l'alcool, et qu'on peut séparer par digestions répétées dans de l'éther, qui ne dissout que l'une d'elles. On a appelé solanicine la base insoluble dans l'éther ; l'autre serait un isomère impur de la solanidine.

Le fait le plus saillant est le suivant : si l'on chauffe la solanine avec des acides étendus (acides chlorhydrique, sulfurique, oxalique, mais non l'acide acétique), elle se scinde nettement en glucose et solanidine, alcaloïde nouveau. Cette réaction fixe définitivement la fonction *glucoside-alcaloïde* de la solanine.

On a proposé diverses formules pour représenter ce dédoublement : Gmelin a obtenu 65 °/₀ de glucose ; Hilger, 36 °/₀ ; Zwenger et Kind ont donné la formule suivante :

$$C^{43} H^{71} Az O^{16} + 3 H^2 O = 3 C^6 H^{12} O^6 + C^{25} H^{41} Az O$$

très rapprochée du résultat de Gmelin, puisqu'elle représente 63 °/₀ de glucose.

SOLANIDINE

C'est un alcaloïde produit du dédoublement de la solanine ; sa formule n'est pas définitivement arrêtée ; pour Swenger et Kind, $C^{25} H^{40} Az O$; pour Gmelin, $C^{26} H^{40} O$; pour Hilger, $C^{26} H^{41} Az O^2$.

Préparation. — On fait bouillir de la solanine avec de l'acide chlorhydrique étendu ; il se forme, par refroidissement, un dépôt abondant de chlorhydrate de solanidine, qu'on fait cristalliser à plusieurs reprises dans de l'alcool éthéré ; enfin, on le dissout dans de l'alcool, et l'on précipite par l'ammoniaque.

On peut aussi se servir d'acide sulfurique ; dans ce cas, on décompose le sulfate de solanidine, en solution alcoolique, par du carbonate de baryum, on évapore à siccité, et on reprend par de l'alcool bouillant.

Propriétés. — La solanidine est assez peu soluble dans l'alcool et l'éther froid, plus dans ces dissolvants chauds, presque insoluble dans l'eau même bouillante. La solution alcoolique l'abandonne, par refroidissement, en belles aiguilles soyeuses, brillantes et incolores ; dans l'éther, on obtient de petits prismes à quatre pans. Ces cristaux sont fusibles à 208° et peuvent être sublimés dans un courant d'air ou d'un gaz inerte peu au-dessus de cette température, presque sans altération. Mais si l'on chauffe lentement, la décomposition est notable et commence déjà même avant le point de fusion.

Les solutions sont amères, âcres et fortement alcalines ; c'est une base beaucoup plus puissante que la solanine.

Elle ne réduit ni les solutions alcalines de cuivre ni les solutions d'or ou d'argent ; elle n'est pas décomposée à l'ébullition avec la potasse.

Réactions. — Elles sont les mêmes que celles de la solanine, seulement :

1° Par dédoublement, elle ne donne pas de produits capables de réduire la liqueur de Feehling ;

2° Elle est enlevée de ses solutions acides par le chloroforme, contrairement à la solanine, fait à retenir en toxicologie (méthode Dragend.).

Elle donne des sels facilement cristallisables, très solubles. On a étudié le chlorhydrate, le nitrate, le sulfate : de plus, les sels doubles de platine et d'or. On en a préparé aussi une acétylsolanidine par action de l'anhydride acétique à 150°.

SOLANICINE

Si l'on traite la solanidine par de l'acide chlorhydrique concentré et froid, on obtient une base à laquelle on a trouvé pour formule $C^{56} H^{76} Az O^2$ (Ladenb., Dict.); selon Swenger et Kind, $C^{50} H^{39} Az O$. Elle est amorphe, jaune pâle, et peut cristalliser par évaporation lente de sa solution éthérée. Elle fond vers 230° en s'altérant. Elle est à peine soluble dans l'eau et dans l'éther chaud ($\frac{1}{2000}$).

Les acides concentrés la colorent en rouge, en formant des sels colorés, amorphes, très solubles dans l'eau et l'alcool; ces solutions, qui sont jaunes, ont une saveur très amère, astringente, et précipitent par addition d'acide chlorhydrique concentré. La solanicine est elle-même presque insipide (Hussemann), à peine alcaline.

DULCAMARINE

Wittstein (*Viertel. pr. Pharm.*, I, p. 371) d'abord, puis E. Geissler (*Arch. pharm.*, 1875) ont trouvé à côté de la solanine un principe amer, qu'ils appelèrent dulcamarine. Le premier de ces auteurs l'obtient de la macération concentrée de tiges de douce-amère ; il la traite par le charbon animal qui absorbe le principe amer. Il suffit de dessécher ensuite le charbon et de l'épuiser par l'alcool bouillant, de concentrer les liqueurs, puis d'y ajouter de l'acétate de plomb. Le précipité est mis en suspension dans de l'alcool, et traité par H^2S, etc.

La dulcamarine est une poudre amorphe, jaune, presque insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool ; l'éther acétique, l'acide acétique, insoluble dans l'éther, le chloroforme, la benzine. Elle fond à 160°. Avec les acides concentrés, elle donne de la dulcamarétine, produit amorphe brun.

Wittstein donne comme formule de la dulcamarine $C^{65} H^{112} Az^2 O^{29}$; selon Geissler, au contraire, ce corps ne serait pas un alcaloïde ; il ne contiendrait pas d'azote, et sa formule serait $C^{22} H^{34} O^{10}$, et celle de la dulcamarétine $C^{16} H^{26} O^6$.

Alcaloïdes mydriatiques de la douce-amère. — La solanine et ses dérivés ne sont pas mydriatiques, et cependant Vulpian a constaté que de l'extrait de douce-amère préparé par M. Regnauld avait la pro-

priété de dilater la pupille. Il doit donc y avoir des traces d'un autre alcaloïde dans la douce-amère, nous disons traces, car nous avons vu fréquemment administrer des doses notables d'extrait de douce-amère, sans le moindre inconvénient.

BETAÏNE (LYCINE)

Husemann et Marmé *(An. chim. et ph.; suppl.*, 2-3) ont trouvé dans les tiges et les feuilles du *Lycium barbarum* une base qu'ils appelèrent lycine ; plus tard (même recueil, 206), on constata l'identité de cet alcaloïde avec la bétaïne.

SCOPOLOÏNE. ROTOÏNE

Langgaard (*Ph.*, J. Trans., II, 10) a trouvé dans les racines du *Scopolia japonica* (belladone du Japon) deux alcaloïdes mydriatiques, la scopoloïne ou scopoleïne, et la rotoïne (du mot japonais *roto*). On sépare ces deux alcaloïdes par le chloroforme, qui ne dissout que ce dernier en solution acide.

Cette base donne des sels cristallisables avec les acides, et ses solutions dilatent la pupille; est peu abondante, tandis que la scopoloïne domine, est soluble dans le chloroforme en solution alcaline : elle est amorphe, et son action physiologique est analogue

à celle de l'atropine. (SCHLAGDEN. et DRAGEN., *Anal. des Veget.*)

PITURINE

On a décrit sous ce nom un alcaloïde volatil, extrait des feuilles de piturie, arbre de la famille des solanées, abondant en Australie (*Duboisia Hopvoodii*).

Elle a été isolée par Staiger et Gerard, 1878, puis par Petit, 1879, et étudiée par Liversidge. Est-ce un alcaloïde à part, ou bien est-ce de la nicotine, comme on le prétend, ou bien de la duboisine (atropidine), ou bien encore de la pseudotropine? Elle participe des propriétés de ces corps, et en tout cas se confond fort exactement avec la nicotine ; même odeur, même causticité, même volatilité, même saveur, mêmes réactions de précipitation.

On peut l'obtenir par les mêmes procédés d'extraction que la nicotine; on traite la plante avec de l'eau acidulée d'acide sulfurique, on concentre, puis on distille en présence d'hydrogène avec de la potasse. Ce produit distillé est concentré après addition de H Cl., puis alcalinisé par la soude caustique et agité avec de l'éther qui enlève l'alcaloïde. On évapore dans un courant d'hydrogène, pour chasser l'éther, et enfin; on distille la piturine. Ses vapeurs attaquent fortement les muqueuses, rappellent la nicotine et la pyridine par leur odeur.

Elle pourrait bien être un alcaloïde de transition, reliant la nicotine avec l'atropidine, l'hyoscine et la solanidine.

NICOTINE

$Az^2C^{10}H^{14}$

La nicotine est un alcaloïde volatil qui caractérise par sa présence les diverses variétés de tabacs (*Nicotiana rustica*, *tabacum*, *glutinosa*, *macrophylla*, *etc.*). On attribue sa découverte à Vauquelin (1809), mais selon M. Etard (*Dict. W. suppl. Nicotine*), sa découverte serait bien antérieure ; car il serait question, dans un livre paru à Florence en 1752, de l'*Oleum tabaci*, qui tue les animaux dans un huitième d'heure, et l'auteur du livre en question, Dominique Brogiani, médecin, tire lui-même ses informations d'un autre ouvrage paru à Florence en 1686.

De plus, il en est question dans la *Chymie de Leymerî*, de 1696. Elle a été obtenue pure par Posselt et Reimann en 1828. Les premières analyses sont de Melsens, puis de Barral, qui a établi sa densité de vapeur, et de Schlœsing. Réprésentée d'abord par C^5H^7Az, qui en faisait une monamine, attendu qu'elle ne sature qu'un HCl, elle l'est aujourd'hui par $C^{10}H^{14}Az^2$, formule basée sur ce fait que c'est cette quantité qui, à l'état gazeux, occupe le volume de H^2 :

à ce compte, elle est diacide, et d'ailleurs cette formule ressort bien de l'analyse du chloroplatinate.

Préparation. — La nicotine était obtenue par Barral au moyen d'un procédé à peu près identique à celui que nous avons donné pour l'extraction de la piturine ; Schlœsing a indiqué un procédé préférable : on épuise les feuilles de tabac par l'eau bouillante, on concentre en consistance d'extrait, on reprend cet extrait par le double de son poids d'alcool. Il se forme deux couches : la supérieure, qui contient la nicotine, est décantée, distillée, et laisse un résidu qu'on reprend à nouveau par l'alcool. Celui-ci laisse les matières étrangères ; il est additionné d'une solution concentrée de potasse, et agité, après refroidissement, avec de l'éther qui enlève la nicotine. La couche éthérée, décantée, est traitée par de la poudre d'acide oxalique, qui provoque la formation d'oxalate de nicotine, se déposant en masse sirupeuse. On lave à l'éther, on décompose par la potasse et l'on reprend par de l'éther qu'on distille au bain-marie ; le résidu est maintenu au bain d'huile à 140° pendant une journée, et enfin rectifié dans un courant d'hydrogène.

On peut obtenir facilement la nicotine en ajoutant aux jus saturés des manufactures de tabac un excès de soude et en soumettant ensuite à la distillation dans un courant de vapeur d'eau, tant qu'il passe de la nicotine. Les eaux obtenues sont saturées par de l'acide chlorhydrique et évaporées à petit volume ; on ajoute de la soude et l'on obtient de la nicotine brute.

Celle-ci est dissoute dans de l'acide sulfurique, puis on lave la solution avec de l'éther qui s'empare des principes odorants (essence de tabac). Enfin, on distille après addition de potasse. On rectifie en distillant sur de la potasse sèche, en ne recueillant que ce qui passe vers 243-245°. (Etard. *Dict. Wurtz*, suppl.)

Si à travers des feuilles de tabac on fait passer quatre fois leur poids de vapeur d'eau surchauffée, celle-ci, condensée, contient toute la nicotine et est très propre à son extraction.

Schlœsing a trouvé, dans les diverses sortes de tabac et pour un même tabac selon le lieu de culture, des proportions de nicotine variant de 7,96 °/₀(tabac du Lot), à 4,94 (Alsace) et même 2 et au-dessous pour les tabacs de Maryland et de la Havane (plante sèche).

Wittstein, dans le tabac du Palatinat, a trouvé de 2,6 à 1,5 °/₀; Ricciardi, dans les tabacs italiens, de 1,5 à 5,99 (moyenne, 4).

Melsens a observé la présence de nicotine dans la fumée de tabac : il en aurait extrait 30 grammes d'un litre du liquide âcre et caustique qui se dépose dans les réservoirs des pipes. Vœhl, Eulenbourg, et plus tard Heubel sont arrivés à de pareilles conclusions.

On a proposé divers modes de dosage de la nicotine ; nous citerons ceux de Schlœsing, et de Henry et Boutron-Chalard; de Wittstein de Kosutarg, de Dragendorff, de Nessler et Liedke, de Kisling, de Skalweit.

Kosutary décompose par de la chaux le macéra-

tum de tabac, agite avec l'éther de pétrole, évapore et dose la nicotine avec la liqueur normale d'acide sulfurique. Dragendorff utilise pour ce dosage tout simplement le réactif de Meyer dans une infusion aqueuse concentrée.

Kissling broie 20 grammes de tabac pulvérisé et sec avec 40 centimètres cubes d'une solution contenant 6 grammes de soude caustique, 40 centimètres cubes d'eau et 68 centimètres cubes d'alcool à 90°; puis il introduit le tout dans un petit appareil à déplacement et épuise avec de l'éther pendant deux ou trois heures; il évapore l'éther et concentre, puis ajoute une solution faible de soude ($\frac{4}{1000}$), distille et titre avec la solution normale d'acide sulfurique, dans 100 centimètres cubes du produit.

Schœsing indique de placer le tabac, en poudre fine et alcalinisée par l'ammoniaque, dans une allonge. On dispose l'appareil de façon à avoir une distillation continue : à cet effet, un ballon de 100 à 150 centimètres cubes porte un bouchon de liège à deux trous; dans l'un s'engage l'extrémité d'une allonge dont la queue est remplacée par un tube recourbé deux fois; dans l'autre, pénètre un tube reliant l'allonge au ballon, replié dans une rigole pleine d'eau et faisant par conséquent l'office de réfrigérant.

Le tabac est placé sur un tampon de coton et est incessamment traversé par de l'éther. Ce liquide dissout la nicotine et l'ammoniaque, et comme le gaz ammoniac passe à la distillation avec l'éther et se condense avec lui, il en résulte que le tabac est toujours baigné par un liquide dont l'alcalinité assure

l'extraction complète de la nicotine. L'épuisement exige quatre à six heures. On distille ensuite l'éther jusqu'au moment où le dernier éther distillé ne renferme plus trace d'ammoniaque. On transvase le résidu du ballon de façon à ne rien perdre; on laisse évaporer l'éther et l'on dose volumétriquement la nicotine avec une solution sulfurique titrée.

On verse donc l'acide titré goutte à goutte, en malaxant de façon à faciliter la séparation des résines mêlées d'abord à la nicotine. On juge de la réaction en prenant des traces du liquide avec un fil de platine et en touchant avec ce fil du papier de tournesol. Quand on approche de la neutralisation, on peut, sans amener de perte sensible, plonger dans le liquide de fines bandelettes de papier. Les indications du papier ne sont fidèles qu'après dessiccation à l'air libre. Quand on approche du terme de la réaction, on conserve les bandes de papier et l'on note les divisions de la burette qui répondent à chacune d'elles. Tous les papiers étant secs, on discerne sans peine celui qui répond à la neutralité absolue.

Propriétés de la nicotine. — C'est un liquide incolore, transparent, assez mobile, d'une odeur forte, rappelant le tabac et se développant, surtout sous l'influence de la chaleur, à tel point qu'une seule goutte volatilisée rend intolérable l'atmosphère d'un vaste espace (1). Sa saveur est âcre, caustique, long-

(1) M. Etard cependant distille dans une pièce, sans inconvénient, de grandes quantités de nicotine.

temps persistante ; son poids spécifique est de 1,033 à $+4$. Skalweit a trouvé 1,041 à 15°. Si l'on ajoute de l'eau à la nicotine, il se produit une notable élévation de température, et une contraction qui est la plus forte quand on met 1 p. d'eau pour 2 p. de nicotine. Un tel mélange a, selon Skalweit, 1,140 de densité. La densité de vapeur trouvée par Barral est de 5,607, à 5,631 répondant à deux volumes pour la formule $C^{10}H^{14}Az^{2}$; densité théorique$=$5,578. Sèche elle ne se solidifie pas, même à $-10°$; déjà au-dessous de 100°, elle laisse dégager des vapeurs caustiques sous forme d'un brouillard : à 150° commence la distillation, mais celle-ci ne s'établit régulière et active que vers 240°-250°, non sans un commencement de décomposition, si l'on opère à l'air libre ; dans un courant de vapeur d'eau, d'alcool amylique, ou d'un gaz inerte, elle distille intacte, à partir de 225°, bien que son point d'ébullition exact, d'après Landolt, soit de 247°.

Elle dévie fortement à gauche le plan de polarisation $(\alpha)D = -161°,15$ à 20° (Landolt), mais ses sels dévient à droite.

A l'air humide, elle absorbe rapidement l'eau, au point de gagner jusqu'à une fois trois quarts son propre poids. Elle est soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther en toutes proportions ; mais l'éther peut l'enlever à la solution aqueuse ; la potasse solide la sépare aussi de cette solution ; elle se dissout facilement dans les huiles grasses, très peu dans les huiles essentielles.

Elle est elle-même un dissolvant : elle dissout

10,50 °/₀ de soufre à 100° ; elle dissout aussi fort bien le sélénium, mais non le phosphore.

Elle est altérable : au contact de l'air elle absorbe l'oxygène, brunit et devient visqueuse ; cependant elle brûle très difficilement à l'air. Les solutions bleuissent énergiquement le tournesol ; c'est une base puissante, capable de précipiter la plupart des solutions métalliques ; les précipités de cuivre et de zinc sont solubles dans un excès de nicotine. Si on la sature d'acide carbonique, elle précipite les métaux à l'état de carbonate.

Elle est extrêmement toxique.

Réactions. — Avec l'acide sulfurique concentré et froid, on obtient une coloration rouge vin ; si l'on chauffe il y a carbonisation.

Le chlore gazeux donne une coloration rouge sang, ou rouge brun. Le produit de cette réaction est soluble dans l'alcool qui, par évaporation, l'abandonne à l'état de cristaux. Comme le chlore, l'iode et le brome réagissent énergiquement en donnant des dérivés cristallisés (voir plus loin). La nicotine fume comme l'ammoniaque par le contact des vapeurs d'acide chlorhydrique ; si on la chauffe avec cet acide à 1,12 D, elle donne une coloration violette, qui, par addition d'acide azotique, vire en une teinte orange intense (Palm.) Ce dernier acide donne à chaud une coloration orange et des vapeurs nitreuses, puis la liqueur noircit.

Si on laisse tomber une goutte de nicotine sur des cristaux d'acide chromique, et si l'on broie avec un

agitateur, il se dégage une odeur caractéristique (camphre de tabac). Dans cette réaction ainsi que dans celles des autres oxydants (acide nitrique, permanganate), il se forme de l'acide nicotinique ou pyridino-carbonique ; mais avec le prussiate rouge et la lessive de potasse, on obtient de l'isodipyridine.

Si l'on fait passer la vapeur de nicotine dans un tube au rouge, on obtient surtout de la *collidine*, et un peu de pyridine, de picoline, de lutidine et d'hydrogène. Il se forme en outre un peu d'acide cyanhydrique et d'ammoniaque (Cahours et Etard).

En détruisant au rouge le chlorure double de nicotine et de zinc, on obtient du pyrrol, de l'hydrogène, de la méthylamine, et une base dont la formule est $C^{10} H^{11} Az, Az H^3$.

Dans la recherche toxicologique de la nicotine, il ne faut pas oublier que ses propriétés tendent à la faire confondre avec la cicutine (Dragendorff).

Cet auteur a établi la limite de sensibilité de certains réactifs pour la nicotine.

On obtient encore un louche : dans une solution de nicotine à $\frac{1^{\circ}}{40000}$ avec l'acide phosphomolybdique et mieux encore avec l'iodure double de bismuth et de potassium :

Le réactif de Meyer, dans une solution à	1/15000.
Le chlorure d'or..........................	1/10000.
Le chlorure de platine.................	1/5000.
Le sublimé..............................	1/1000.
Le tannin...............................	1/500.

Le chloroplatinate est blanc jaunâtre, soluble à

chaud, et, par refroidissement, donne des cristaux jaune foncé.

Le chlorure d'or et celui de platine ne précipitent la cicutine qu'en solution assez concentrée, et peuvent donc servir à la distinguer de la nicotine.

L'iodure double de cadmium et de potassium précipite les sels de nicotine à l'état cristallin et ceux de cicutine à l'état amorphe.

Sels de nicotine. — La nicotine est une base biacide s'unissant énergiquement aux acides pour donner des sels très solubles dans l'eau et l'alcool, mais difficilement cristallisables.

Les sels doubles (chloraurate, chloromercurate, etc.) cristallisent en général facilement.

Les sels simples conservent le plus souvent l'odeur de nicotine. On a étudié le chlorhydrate, l'iodhydrate, le sulfate, l'azotate, le phosphate, l'oxalate, le tartrate, l'acétate.

On connaît aussi trois chloromercurates et une combinaison ($C^{10} H^{14} Az^2$, $2 Hg Cl^2 2 Hg Cy^2$) de chlorure mercurique, de nicotine et de cyanure mercurique ; des chloroplatinites $C^{10} H^{14} Az^2 (4 H Cl) Pt Cl^2$, un chloroplatinate, des chlorozincates, iodomercurates, un iodozincate, etc.

DÉRIVÉS HALOGÈNES, SULFURÉS, ALCOOLIQUES

Les corps halogènes donnent avec la nicotine un grand nombre de dérivés d'addition et de substitution.

Chlore. — Le chlore agit très énergiquement sur la nicotine, et produit de l'acide chlorhydrique et une liqueur rouge sang : à la lumière, cette coloration disparaît en peu de temps, et par évaporation ménagée et refroidissement, il se dépose de longues aiguilles : celles-ci sont altérées par le contact de l'eau, qui les réduit en un dépôt pulvérulent.

Par addition de chlore à une solution chlorhydrique de nicotine, Geuther et Hofacker ont obtenu une combinaison cristalline, insoluble dans l'alcool, mais soluble dans l'eau. Ces dérivés n'ont pas été bien étudiés.

Brome. — On connaît mieux les produits bromés : le brome, soit en solution dans le sulfure de carbone, soit en vapeur, donne avec la nicotine sèche une masse foncée, poisseuse, avec une vive élévation de température. Si on laisse lentement couler une solution éthérée de brome dans une solution éthérée de nicotine, on obtient une combinaison rouge sang, huileuse, qui, par lavage à l'éther et dissolution dans l'alcool froid, abandonne, par évaporation, une masse formée de petits cristaux prismatiques rosés, brillants. Ce corps a été formulé par Huber $C^{10} H^{12} Br^{2} Az^{2} H Br Br^{2}$; par Cahours et Etard : c'est un bromhydrate de nicotine tétrabromée.

Ces cristaux sont à peine solubles dans l'éther, peu dans l'eau, plus facilement dans l'acool. Ils perdent de l'acide bromhydrique à l'air, en laissant un résidu encore cristallin, jaune clair, mat, hygrométrique, non étudié. Les cristaux rosés ne perdent,

par action de la potasse ou de l'oxyde d'argent, que les trois cinquièmes de leur brome ; deux atomes sont donc substitués, ce qui confirme la manière de formuler de Cahours.

Bibromonicotine (Nicotine bibromée). — Si l'on broie les cristaux rosés précédents avec une solution concentrée de potasse, ils blanchissent d'abord, puis disparaissent ; mais bientôt se produit un dépôt caséeux blanchâtre, qu'on lave un peu et qu'on fait dissoudre dans l'eau bouillante, qui abandonne par refroidissement de beaux cristaux stables, mais extrêmement altérables en présence de traces d'alcalis. Ils se dissolvent difficilement dans l'eau froide, facilement dans l'eau chaude, l'alcool, les acides ; ils sont neutres, inodores, presque sans saveur, sont précipités par l'acétate de plomb et le sublimé, et donnent une combinaison en longues aiguilles avec le chlorure de platine.

Par oxydation avec le permanganate de potassium, on obtient de l'acide bromhydrique et de l'acide nicotinique.

On a préparé aussi un bromhydrate de nicotine bibromé, en belles aiguilles fines ; une nicotine tétrabromée, ainsi que les sels simples ou doubles (chloroplatinates) de ces dérivés bromés.

Iode. — Il agit en diverses proportions, comme le brome. Par mélange de solutions éthérées de 8 p. de nicotine et 3 p. d'iode, il se sépare d'abord une masse brun rouge, épaisse, visqueuse, cristallisant quelque-

fois par refroidissement du mélange, car la réaction se fait avec un vif dégagement de chaleur. Ces cristaux sont rouge rubis et ont été décrits par Wertheim comme de l'iodonicotine, $C^{10} H^{14} Az^{2} I^{3}$, tandis que pour Huber, ce corps serait $C^{10} H^{14} Az^{2} I H, I^{2}$, c'est-à-dire de l'hyodhydrate d'iodonicotine. Si on les examine à la lumière réfléchie, ils sont bleu foncé, irisés ; ils fondent vers 100° sans altération ; on peut même, selon Wertheim, les chauffer en tube scellé à 200° avec du zinc sans décomposition ; mais la potasse caustique, et même la simple ébullition dans l'eau leur enlève de l'iode. Ce corps donne également des sels en s'unissant aux acides.

Dérivé sulfuré. — Etard a obtenu par action du soufre un corps fort intéressant qui se forme par une réaction parallèle à une oxydation. Il chauffe entre 150° et 170° un mélange de 1 p. de soufre et de 5 p. de nicotine ; après une vive effervescence, il reste une liqueur verte dans laquelle se forment, au bout de plusieurs jours, d'abondants cristaux. On lave à l'éther, qui ne dissout que la matière incristallisable constituée par la nicotine altérée.

Les cristaux obtenus sont des prismes jaune paille, insolubles dans l'eau, maclés, fusibles à 100°, répondant à $C^{20} H^{18} Az^{4} S$. C'est selon Etard une thiotétrapyridine, dérivant de deux molécules de nicotine ; ce corps s'unit aux acides et donne facilement des sels doubles (chloroplatinates). Par oxydation, il donne de l'acide nicotianique ; chauffé avec l'argent ou le cuivre réduit, il perd son soufre, se

décompose et donne de l'isodipyridine. (Etard, *Dict. Wurtz*, suppl. 1080.)

Par action du sélénium, on arrive à de l'hydrocollidine.

Dérivés oxydés. — Les dérivés oxydés de la nicotine ont une haute importance historique, car ce sont eux qui ont mis sur la voie des relations qui existent entre les alcaloïdes naturels et les bases pyridiques. Il est vrai que les produits pyrogénés avaient laissé entrevoir ces relations, mais l'action du feu est le plus souvent tellement destructive, qu'on ne pouvait en tirer de conclusions.

En oxydant la nicotine par l'acide nitrique, Weidel a obtenu l'*acide nicotianique* dont Huber fixa la formule $C^3H^4Az\text{-}COOH$. On arrive au même but en oxydant 10 grammes de nicotine par 60 grammes de permanganate de potasse en solution dans deux litres d'eau; l'acide chromique ou mieux le mélange chromique est propre aussi à cette oxydation. L'oxyde mercurique par contre a donné à M. Etard une base qu'il représente par $(C^{10}H^9Az^2)^2O^2$. (Dr Wurtz, *loc. cit.*) L'acide nicotianique a été obtenu par Devar, en oxydant une base pyridique. Depuis, Weidel l'obtint en oxydant les picolines de goudron animal; Boutlerow ainsi qu'Œchsner de Coninck en partant de la β-lutidine, et enfin, on a vu que Cahours et Etard sont arrivés au même but par oxydation de la thiotétrapyridine.

L'acide nicotianique est en aiguilles ou en prismes déliés, très solubles dans l'eau chaude et l'alcool tiède,

peu solubles à froid. Il fond à 230° et se sublime facilement ; par distillation sèche avec la chaux, il donne de l'acide carbonique et de la pyridine. Il forme des sels dans lesquels il fonctionne comme acide (nicotianate), et d'autres où il fonctionne comme base (chlorhydrate, bromhydrate, chloroplatinate d'acide nicotianique, etc.).

Dérivés alcooliques. — La nicotine s'unit directement aux bromures et aux iodures de radicaux alcooliques, en sa qualité de diamine tertiaire, et donne des bases ammoniums. L'union se fait avec une vive effervescence et n'a nullement besoin de chaleur étrangère, sinon quelquefois pour terminer l'opération. On a préparé ainsi le méthylnicotine et ses sels simples et doubles : l'éthylnicotine, l'isoamylnicotine. La nicotine s'unit aussi aux chlorures de radicaux acides (chlorure de benzoïle nicotine).

Constitution. — Les produits d'oxydation de la nicotine, ses produits de destruction pyrogénés, ce fait qu'on a préparé l'acide nicotianique, aussi bien en partant de la pyridine qu'en s'adressant à la nicotine elle-même, et enfin son caractère biacide ainsi que sa densité de vapeur ont définitivement établi sa formule et peut-être même sa constitution exacte.

Selon Cahours et Etard, elle doit être regardée comme une dipyridine unie à quatre atomes d'hydrogène; on peut aussi la considérer comme une base formée d'une molécule de pyridine et d'une molécule de pipéridine avec élimination de H^2, ce qui donnerait pour formule $C^5H^4(C^5H^{10}Az)Az$.

Selon Etard cependant, la formule qui représente le plus exactement l'ensemble des réactions de la nicotine connue jusqu'à ce jour semble être :

```
        H     H
        C     C-C2H5
      /  \ /  \
    HC    C    CH2
     |    ||    |
    Az    C    CH2
      \  / \  /
        C    Az
        H    H
```

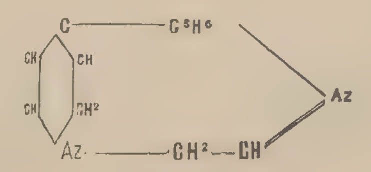
Wischnegradsky croit que la nicotine est une dihydropyridine dans laquelle un atome d'hydrogène serait remplacé par le radical allyle et deux autres par un radical d'imide dont l'H a été remplacé par le radical éthyle.

M. Hanriot a fait récemment à la formule de M. Etard des objections fort sérieuses :

Les composés obtenus par l'action de C^2H^3OCl et C^7H^6O, dit-il, sont résineux et leur existence peut être mise en doute ; de plus, la formule de M. Etard n'en rend pas compte, puisqu'il considère la nicotine comme tertiaire et secondaire, tandis que le dérivé benzoïque conduirait à tertiaire primaire. De plus, la nicotine est certainement bitertiaire, puisqu'on obtient par CH^3I l'iodure d'un ammonium biquaternaire, et jamais de méthylnicotine. L'acide azoteux ne donne pas non plus de dérivé nitrosé, comme cela aurait lieu si elle renfermait un groupe AzH.

La symétrie même de la formule Etard fait que dans les dédoublements on devrait obtenir des composés renfermant le groupe C^2H^5; ainsi, par oxydation, à côté de l'acide nicotianique, on devrait avoir, soit de l'acide tricarbopyridique, soit un acide éthyldicarbopyridique,

suivant que le dédoublement a lieu suivant une des deux lignes tracées plus haut dans le schéma; enfin, le groupe propyle que nous voyons si souvent apparaître sous forme de collidine et d'hydrocollidine n'est pas nettement en évidence ; aussi, M. Hanriot a-t-il proposé (Conférence faite au laboratoire de chimie de la Faculté des sciences) la formule suivante, qui lui paraît soulever moins d'objections :



DEUXIÈME PARTIE

TOXICOLOGIE

Nous réunirons en un seul chapitre les empoisonnements par la belladone, la stramoine et la jusquiame, puisque l'identité d'action de leurs alcaloïdes est démontrée; d'ailleurs, il semble prouvé encore que l'atropine peut subir dans les cadavres des modifications telles que sa distinction d'avec l'atropidine devient difficile. Nous ferons ressortir avec soin les différences récemment signalées entre les empoisonnements par la belladone et ceux de son alcaloïde. La solanine et la nicotine ont une manière d'être à part; nous en ferons des chapitres distincts. Enfin, nous terminerons par quelques indications sommaires sur la distinction de ces alcaloïdes d'avec les ptomaïnes.

EMPOISONNEMENTS PAR LA BELLADONE, LA JUSQUIAME, LA STRAMOINE ET LEURS ALCALOIDES

Les empoisonnements par la belladone, la jusquiame, la stramoine, ou leurs alcaloïdes, sont

extrêmement fréquents. Les cas les plus nombreux sont le résultat d'erreurs ou d'accidents, de suicide, rarement d'empoisonnements criminels, en raison de la saveur désagréable aussi bien des plantesque de leurs alcaloïdes. La belladone et l'atropine causent la moitié au moins de ces empoisonnements : les baies de cette plante sont tout particulièrement dangereuses, à cause de leur ressemblance avec d'autres fruits comestibles, comme les petites cerises noires, les airelles, etc., et de leur saveur douçâtre, qui n'a rien de désagréable d'abord. Mathiolus en cite déjà des exemples ; de son temps, de nombreux cas eurent lieu en raison de l'usage de cette solanée comme cosmétique, d'ou le nom de *Belladonna*, et c'était paraît-il, à elle qu'on s'adressait de préférence pour les empoisonnements criminels ; on en préparait un vin « après l'usage duquel personne ne buvait plus », et, fait qui caractérise bien ces époques reculées, on trouvait la chose fort plaisante. « *Jocus est magnus, ubi quis gulosis parasitis hoc apposuerit vinum cum mensis optimis cibis refertis assidentes nihil prorsus cibi ingere queant.* »

Gaulthier de Glaubry raconte qu'en 1813, un détachement de cent soixante hommes furent plus ou moins gravement empoisonnés par l'usage de baies de belladone, aux environs de Pirna. Franck (*Franck's magas,* n° 1 et seq.), a réuni un certain nombre d'observations de ce genre : onze adultes et trente-sept enfants furent empoisonnés, sur lesquels il y eut trois morts : deux adultes et un enfant. Trapenard (*l'Union*, 1859), Kurner, (*Wur-*

temb. corresp., 1856), Seaton *(Med Times)*, ont également réuni un grand nombre de cas. Falk (*Toxicol.* Stuttgard, 1880) a réuni cent douze empoisonnements comprenant un espace de douze années.

Les doses prises dans tous ces cas sont extrêmement variables. En général, 3 à 4 baies produisent déjà des accidents, tandis que par contre on a observé des cas ou l'ingestion de treize, et même de trente baies n'ont pas amené la mort ; on a même vu un malade sauvé après l'ingestion de cinquante baies ! Un vieillard mourut par quatorze baies.

Chose intéressante, les enfants ont, dans tous les cas, montré une assez grande tolérance, fait qui est sans doute à rapprocher de cet autre, que les lapins, les chèvres, et en général tous les herbivores sont rarement incommodés par l'usage de cette plante.

Feddersen a réuni cent trois cas d'empoisonnements par l'atropine, de 1850 à 1884, et plus grand encore serait le nombre des cas autres, dus à l'ingestion accidentelle de préparations galéniques de belladone.

Ce ne serait qn'en 1844, selon Kratter, que l'atropine aurait été substituée par While Cooper à ces préparations, et peu après (Taylor), un jeune homme se suicida avec 2 grains (0 gr. 1296) d'atropine; puis surgirent de nombreux accidents dus tant à des erreurs qu'à l'usage inconsidéré de collyre à l'atropine; les doses ici encore sont extrêmement variables: un enfant de trois ans succomba en dix heures trois quarts, après ingestion de 0,095 d'atropine ; un homme après en avoir pris 0.130.

On cite des cas de mort avec 0 gr. 01 à 0 gr. 06 d'atropine, et deux cas certains de guérison après absorption de 0 gr. 25 et de 0 gr. 50!

Les préparations galéniques contiennent un fort contingent; on a vu des symptômes à la suite de deux lavements préparés avec 0 gr. 60 de feuilles de belladone chacun; dans un cas, un lavement avec 5 grammes de feuilles fut suivi de mort; par contre, tandis qu'on a vu des accidents graves avec des doses de 0 gr. 50 d'extrait, dose déjà élevée, on cite des faits authentiques de guérison après absorption de 2 gr. 50, de 4 grammes, et même un après ingestion de 30 grammes d'extrait (1).

Les emplâtres belladonés, les suppositoires, l'huile même (?) ont aussi à leur actif de nombreux empoisonnements. Enfin, signalons que l'usage prolongé de l'atropine en collyre donne lieu à une intoxication chronique.

La jusquiame a produit des accidents par absorption des semences, par emploi de la racine en guise de navet, par usage erroné de ses préparations pharmaceutiques; le datura a sa part large aussi dans les empoisonnements; un cas historique est celui des soldats de Xénophon, empoisonnés par le miel recueilli dans les environs de Trébizonde. Ce miel, récolté par les abeilles sur le *Datura stramonium*, très abondant dans cette région, participe de ses propriétés toxiques, fait vérifié dans les temps modernes.

(1) Nous avons vu, en obstétrique, employer pour ainsi dire à pleines mains l'extrait de belladone *correctement préparé*, en application sur le col de la matrice, sans aucun accident.

On a attribué aussi des accidents à la chair de certains animaux (tels que des lapins) nourris pendant quelque temps de feuilles de belladone. On lit dans Dragendorff : « J'ai nourri un lapin pendant quelque temps avec des feuilles de belladone ; à l'analyse, la chair de ce lapin renfermait une quantité d'atropine assez forte pour permettre de la doser. » Il ajoute que cette circonstance a été mise à profit dans un but criminel, et l'expert ne doit pas oublier que la chair de lapins, nourris sans inconvénient avec des feuilles de belladone, peut provoquer des accidents.

Lemaître admet que l'immunité des lapins est due exclusivement à la lenteur avec laquelle l'atropine est absorbée.

Symptômes de l'empoisonnement. — Les premiers symptômes apparaissent un quart d'heure ou une demi-heure après l'ingestion du poison ; la mort survient dans un espace de temps variant de trois à trente-sept heures.

Tout d'abord, il y a une sécheresse caractéristique de la bouche et de la gorge ; dans celle-ci, le patient éprouve une sensation pénible de démangeaison, de constriction et de brûlure ; surviennent bientôt une soif ardente, une énorme difficulté à avaler et à parler, une suppression de la sécrétion salivaire, des nausées, du dégoût et des vomissements (surtout dans l'empoisonnement par les baies) ; ces phénomènes ont lieu dans les quinze premières minutes du début des symptômes.

Alors commencent les vertiges et le phénomène le plus saillant, *la dilatation des pupilles;* celle-ci est accompagnée de toute une série de symptômes liés au trouble circulatoire : la peau est sèche, chaude ; la figure bouffie, livide, vultueuse; les yeux saillants, injectés; le tronc se recouvre souvent de plaques rouges rappelant celles de la scarlatine. Les battements du cœur sont tumultueux, irréguliers; le pouls s'élève jusqu'à 150, voire même 190 pulsations à la minute; les vaisseaux du cou surtout battent avec violence.

Les paupières alors se gonflent, la pupille est dilatée au point que l'iris est à peine visible, d'où obscurcissement de la vue pouvant aller jusqu'à la cécité complète.

L'ouïe s'affaiblit en même temps que les autres sens. La respiration est d'abord ralentie, puis vivement accélérée. Le malade est en proie à une agitation extrême, à un délire démoniaque ; dans les cas graves, il a des hallucinations, des accès de rage furieuse, avec envie de mordre, de frapper, puis de danser, de rire, le tout entrecoupé de moments d'extrême loquacité. Il se blesse et blesse les assistants, si on ne le maintient alors solidement. Peu à peu le pouls se ralentit, la température s'abaisse, la respiration s'embarrasse et le patient devient sombre, somnolent, taciturne ; il chancelle. Enfin survient une dernière phase : période de coma avec convulsions générales ou partielles, émission involontaire de fécès, d'urines retenues pendant les premières périodes; enfin, ralentissement de plus en plus marqué des

mouvements du cœur devenus très irréguliers ; finalement la mort.

Deux faits surtout sont importants à retenir : le premier, le plus caractéristique, c'est la dilatation de la pupille, qui reste insensible à la plus vive lumière, et persiste encore après la mort ; le second, mis récemment en lumière (*Archives de l'Anthropol. crimin.*, n° 4, Kratter), c'est une élévation constante de température allant parfois jusqu'à 2° au-dessus de la normale.

Dans les cas heureux, les symptômes s'amendent fort lentement, les troubles intellectuels disparaissaient après dix ou douze heures, mais la dilatation pupillaire persiste encore plusieurs jours.

Il est admis qu'à l'autopsie on ne trouve rien de caractéristique. Cela serait absolument faux, d'après les nombreuses observations de Kratter (*loc. cit.*), qui a toujours trouvé une différence considérable à ce point de vue entre l'empoisonnement par la plante ou par l'atropine. Après la mort par l'alcaloïde, on ne trouve en effet que peu de chose : un peu de congestion des méninges, des ecchymoses de Tardieu sur le cœur ; rien au tube digestif, comme avec tous les alcaloïdes ; il en est tout autrement dans l'empoisonnement par les baies ou la plante. Kratter cite entre autre un cas remarquable, où, après ingestion accidentelle de baies de belladone, il trouva dans le tube digestif les altérations irritatives les plus nettes, caractérisées à l'œil nu par une coloration violacée de la muqueuse pharyngée, des plaques rouges, avec inégalités et érosions de la muqueuse dans le

tiers inférieur de l'œsophage et en divers points de l'estomac, qui porte même, au niveau de la petite courbure, *de véritables pertes de substances* de 3 millimètres à 1 centimètre de diamètre, pénétrant jusqu'à la tunique musculeuse ; enfin par un état congestif allant jusqu'à l'ecchymose au commencement de l'intestin.

L'examen microscopique des points atteints a fait reconnaître qu'on était en présence d'une véritable inflammation de la muqueuse, caractérisée par des hémorrhagies et la formation d'un exsudat croupal dont l'ablation partielle avait amené, en certains points de l'estomac, de véritables ulcérations.

Orfila, Taylor, Rosenberger, Hasselt, ont aussi trouvé des ulcérations dans le tube digestif après l'empoisonnement par la belladone.

Kratter en conclut que, au point de vue anatomo-pathologique, il y a une différence complète entre l'empoisonnement par l'atropine, dont les lésions sont à peu près nulles, et l'empoisonnement par les baies de belladone, qui rentreraient, jusqu'à un certain point, dans la classe des poisons irritants ; il ne paraît pas s'être préoccupé d'isoler la partie de la plante à laquelle il faudrait attribuer les lésions locales.

Contrepoisons. — Traitement. — Eliminer le toxique le plus rapidement possible ; dans le cas d'introduction par les voies digestives, employer les vomitifs (tartre stibié, apomorphine), les purgatifs, *la pompe stomacale*. Faire boire des solutions astringentes (solution de tannin, infusion de noix de galle),

l'iode en solution faible, du thé, du café à haute dose.

On a conseillé le noir animal pour absorber l'alcaloïde et ralentir ainsi son action.

Lorsque les symptômes apparaissent, il faut les combattre suivant les indications du moment : compresses et aspersions d'eau glacée, excitants, respiration artificielle, quelquefois saignée. On a beaucoup vanté l'opium et la morphine comme antidotes de l'atropine; on a tantôt des succès, tantôt des échecs complets.

On a aussi conseillé l'hydrate de chloral en doses répétées de 2 à 3 grammes, la pilocarpine en injections sous-cutanées de 0 gr. 02, répétées plusieurs fois. L'ésérine (salicylate d'ésérine 1/2 à 1 milligramme) a été conseillée pour supprimer les troubles de la circulation.

On a noté des succès par le chloroforme en inhalation jusqu'à production de sommeil.

RECHERCHE TOXICOLOGIQUE

Examen physique des matières. — Dans le cas d'absorption de la plante en nature, les débris (fragments de baies, semences, de feuilles, de racines) se retrouvent dans les déjections et dans le contenu des voies digestives. Il suffit alors d'un examen botanique pour établir avec sûreté la cause de l'empoisonnement.

Les graines de nos trois solanées sont assez

faciles à distinguer par leur taille et leur couleur ; elles sont toutes réniformes. Celles de la belladone ont environ 2 millimètres de longueur, une surface rugueuse et une teinte brun clair. Celles du datura sont plus grandes, 2, 3 et 4 millimètres, et d'un noir mat à maturité. Celles de la jusquiame sont très petites, à surface réticulée, grise. On a pu reconnaître des débris de jusquiame (feuilles, racines et semences) dans un cadavre, après deux ans trois quarts.

Dans les cas d'empoisonnement par les baies de belladone, on rencontre souvent une substance fluorescente, soluble dans les acides. L'alcool amylique l'enlève aux solutions alcalines et l'abandonne de nouveau aux solutions acides. D'après Richter, cette substance se retrouverait aussi dans la semence et dans les feuilles. Dragendorff n'a pu en retrouver dans le datura ni dans la jusquiame.

Les semences de jusquiame renferment un corps fluorescent vert, qui n'existe pas dans les autres parties de la plante.

Ces données peuvent quelquefois servir à indiquer sous quelle forme a été absorbée l'atropine.

Examen chimique. — Pour les recherches chimiques, on emploie les matières vomies, les excréments, l'urine émise pendant la vie, ainsi que celle qui reste dans la vessie ; le contenu de l'estomac et des intestins, le sang.

L'atropine s'élimine si rapidement par les reins, que quelquefois on n'en trouve plus dans l'urine restée dans la vessie.

Avant d'entrer dans le détail des opérations chimiques propres à éclairer l'expert, nous tenons à mettre en quelque sorte en exergue quatre faits extrêmement importants à retenir :

Le premier, c'est que sous l'influence des réactifs et de manipulations brutales, l'atropine peut totalement s'altérer ;

Le second, c'est qu'une évaporation rapide peut entraîner une partie de l'alcaloïde libre ;

Le troisième, que l'atropine, qui peut se retrouver bien plus longtemps après la mort qu'on ne l'a cru, peut sans doute, sous l'influence d'actions réductrices, devenir incristallisable et *rester fluide* ;

Enfin, le quatrième, qu'il faut pour qu'une substance soit sûrement de l'atropine, qu'elle jouisse non seulement de l'effet mydriatique, *mais encore qu'elle cristallise comme l'atropine;* car il y a des substances mydriatiques qui ne sont pas de l'atropine (le jeriquity, l'ammanitine, des ptomaines, etc. (Schlagdenhauffen). On voit combien il peut devenir difficile de se prononcer dans un cas donné, par exemple si l'on a un alcaloïde mydriatique non cristallisable.

Nous donnerons trois procédés d'extraction de l'atropine : celui de Tardieu et Roussin, celui de Stas modifié par Otto ; enfin celui de Dragendorff.

Le premier est surtout avantageux dans le cas où l'on n'a à rechercher que l'atropine ou un alcaloïde déterminé. Les autres étant des procédés de recherche des alcaloïdes en général, nous les décrirons aussi brièvement que possible, pour ne pas trop sur-

charger ce travail ; nous renverrons pour les détails aux ouvrages spéciaux.

Procédé Tardieu et Roussin. — Les matières suspectes, finement divisées, sont introduites dans un ballon avec quatre fois leur poids d'alcool à 95°, bien pur. On ajoute une quantité suffisante d'acide oxalique pour que la liqueur soit franchement acide. Après une digestion de deux heures au bain-marie à 50°, on filtre, on épuise le résidu par l'alcool ; les liqueurs réunies sont évaporées au bain-marie jusqu'à consistance sirupeuse ; on reprend par l'eau, qui laisse les matières grasses et résineuses et dissout l'oxalate acide d'atropine. Le liquide filtré est additionné de 20 grammes de chloroforme pur, puis d'une solution faible de carbonate de potasse jusqu'à réaction franchement alcaline. On agite, et après un repos suffisant, on sépare le chloroforme. Celui-ci est abandonné à l'évaporation spontanée dans un endroit chaud ; il laisse un résidu sirupeux qu'on traite par quelques gouttes d'eau acidulée par 1/2 °/₀ d'acide sulfurique. Il se sépare un peu de matières grasses et colorantes, et l'on a une solution de sulfate d'atropine propre aux expériences chimiques et physiologiques.

Procédé Stas-Otto.— C'est à ce procédé, tant de fois vérifié par l'expérience, qu'il convient d'ajouter le plus de confiance. Il est bien entendu que si l'on n'a que des soupçons sur la nature du poison, ou si le réquisitoire ne précise pas : « Est-ce l'atropine qui a

causé la mort? » il faudra suivre ce procédé dans toute sa rigueur, de façon à trouver tout alcaloïde. Mais si, chose commune, on sait pertinemment qu'on n'a à retrouver que l'atropine, voici comment on pourra procéder : la substance à examiner est acidulée par un peu d'acide sulfurique étendu et épuisée à plusieurs reprises par de l'alcool contenant également un peu de cet acide ; les liqueurs sont évaporées au bain-marie, à la température la plus basse possible, et amenées à consistance de sirop. Si l'on a épuisé la substance par son contact avec l'alcool acidulé pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, on peut être certain que tout l'alcaloïde a été extrait. Le résidu aqueux qui reste après l'évaporation de l'alcool est agité vivement avec du chloroforme ; on répète ce traitement avec du chloroforme à plusieurs reprises, jusqu'à ce qu'il n'entraîne plus de matières colorantes, puis on neutralise le résidu aqueux, maintenant purifié, avec de l'ammoniaque, et l'on agite à nouveau avec du chloroforme, qui, cette fois, dissout l'alcaloïde. On lave; à plusieurs reprises, la liqueur chloroformique décantée avec de l'eau distillée, et enfin, on la laisse s'évaporer sur des verres de montre, comme de coutume. Elle laisse l'alcaloïde à l'état amorphe, mais déjà fort pur. Cependant, le plus souvent, il est indispensable de procéder à une purification. Celle-ci s'opère par le même procédé, c'est-à-dire qu'on dissout le résidu dans de l'eau acidulée par l'acide sulfurique, on lave au chloroforme, etc.

Comme vérification de la nature de l'alcaloïde, il

faut absolument préparer l'atropine cristallisée ou son sulfate, qu'on examine au microscope, obtenir la dilatation de la pupille du chat, *ou mieux de l'homme*, sans préjudice des autres réactions déjà signalées page 22, dont quelques-unes sont assez caractéristiques et assez sensibles pour servir de contrôle précieux. Dragendorff, Schlagdenhauffen, Hellwig et Kratter mettent l'examen microscopique des cristaux d'atropine ou de son sulfate en première ligne.

Procédé Dragendorff.— Ce remarquable procédé, qui, en raison de sa simplicité autant que par la grande autorité de son auteur, est bien près de remplacer tous les autres, consiste, comme on sait : 1° à épuiser successivement, par le pétrole léger, la benzine, le chloroforme, les solutions aqueuses des alcaloïdes préalablement acidulées par l'acide sulfurique.

2° A épuiser ensuite successivement par les mêmes dissolvants, et, en outre, par l'alcool amylique, les solutions aqueuses des alcaloïdes, alcalinisées par de l'ammoniaque ; on obtient ainsi une véritable séparation en sept groupes des alcaloïdes ou des glucosides.

Les alcaloïdes des solanées, sauf des traces d'atropine, ne sont pas enlevées par ces dissolvants de leur solution acide, mais en solution alcaline, on observe que :

a) Le pétrole léger enlève la *nicotine*.

b) La benzine dissout l'atropine, de même que le

chloroforme, si l'extraction par la benzine avait été imparfaite.

c) L'alcool amylique dissout la solanine.

Si les matières sont solides, on les divise, on les acidule avec de l'acide sulfurique étendu, on chauffe pendant plusieurs heures à 45°, en remuant de temps en temps ; on ajoute au mélange, par petites portions, deux ou trois fois leur volume d'alcool concentré, et on laisse encore digérer pendant quelques heures. Après refroidissement, on filtre et l'on chasse avec précaution l'alcool. Le liquide aqueux est filtré et traité comme il a été dit. Il importe surtout d'agiter vivement la benzine avec la solution alcaline, et de répéter le traitement, pour que toute l'atropine soit enlevée et qu'il n'en passe pas dans le chloroforme, dans l'opération subséquente. Ici encore, il est bien évident que si le problème se résume à chercher *exclusivement l'atropine*, les opérations peuvent singulièrement se simplifier ; cependant, il faut toujours faire agir, *et dans leur ordre*, les dissolvants sur la liqueur acide, puis l'on alcalinise et on passe immédiatement au chloroforme, qui épuise mieux et plus sûrement que la benzine l'alcaloïde de sa solution.

Un point important, nous devrions dire capital, c'est d'examiner toujours les urines de la vessie : l'atropine passe rapidement dans cette humeur, et peut s'y conserver sans altération pendant plusieurs mois, même en pleine putréfaction : Kratter en a trouvé dans de l'urine abandonnée pendant huit semaines à la putréfaction à l'air libre ; Dragendorff, après deux mois et demi. Ici, la recherche peut se

résumer à ceci : aciduler avec de l'acide sulfurique étendu, évaporer, ajouter de l'ammoniaque, agiter avec du chloroforme, etc.

Si l'on avait à rechercher l'atropine dans le sang, il faudrait en aciduler 100 centimètres cubes avec 15 ou 20 centimètres cubes d'eau acidulée d'acide sulfurique, laisser en contact pendant vingt-quatre heures, à la température ordinaire ; triturer le coagulum, le faire chauffer doucement pendant un temps assez long, puis exprimer et filtrer ; la liqueur filtrée est traitée par le procédé général.

La dialyse n'a pas donné de bons résultats dans la recherche de l'atropine.

Ajoutons en terminant qu'on a utilisé, comme réactif de l'atropine, son antagonisme physiologique vis-à-vis de la muscarine : on sait que, sous l'influence de l'alcaloïde de l'*Agaricus muscarius*, un cœur de grenouille s'arrête en diastole ; et la solution à examiner détruira cet effet, si elle contient de l'atropine. (Voir page 115, la séparation d'avec les ptomaïnes.)

EMPOISONNEMENTS PAR LA SOLANINE

On a constaté divers cas d'empoisonnements, dont quelques-uns mortels, dus à la solanine ou plutôt aux plantes qui la fournissent.

La plupart des victimes ont été des enfants ayant mangé les baies d'un solanum quelconque.

On a également observé des accidents par l'usage alimentaire de pommes de terre non mûres, par l'absorption de feuilles de morelle, par l'usage de doses trop fortes de préparations officinales de douce-amère.

On ne possède pas des données suffisantes pour établir les doses toxiques ou mortelles des différents solanums.

Des enfants ont été empoisonnés par dix baies de *S. Dulcamara* (Bourneville). Des chiens en ont supporté cinquante. Montani cite l'empoisonnement d'un enfant de quatre ans par trois ou quatre baies du *S. pseudo-capsicum*.

En injection sous-cutanée, la solanine tue les lapins à la dose de 0 gr. 20 ; les pigeons à celle de 0 gr. 15. Des chiens ont supporté 0 gr. 60. Le porc n'est pas incommodé par 1 gr. 80. Chez l'homme, 0 gr. 20 d'acétate de solanine ont produit de la fatigue, 0 gr. 40 des vomissements. 15 grammes d'extrait de douce-amère tuent un lapin du poids de 1,800 grammes.

Symptômes de l'empoisonnement. — Les symptômes n'apparaissent que quelques heures après l'absorption du toxique. Ce sont : douleurs de tête, vertiges, manies, vomissements, délire, pouls très rapide, petit, quelquefois cependant normal, respiration pénible, grande faiblesse musculaire, convulsions, trismus, mydriase ; *ce dernier symptôme cependant n'a pas toujours été observé.*

Quelquefois il se produit des sueurs froides, des

troubles de la parole, des hallucinations. On ne connaît pas de résultats d'autopsie pratiquée sur l'homme après empoisonnement par la solanine.

Chez les lapins intoxiqués par l'extrait de douce-amère, on a trouvé un peu d'inflammation dans l'estomac.

Traitement. — Le traitement varie selon les symptômes. Débarrasser le malade du toxique par des vomitifs, par la pompe stomacale, et rétablir ses forces sont les principales indications. On a obtenu de bons effets de l'emploi d'une solution de carbonate de potasse (5 gr. pour 1000 gr. d'eau). La respiration artificielle est aussi utile contre la paralysie des muscles inspirateurs.

Recherche toxicologique. — Elle peut se faire par la détermination botanique des matières végétales trouvées dans les déjections, ou dans le corps ; ou bien par analyse chimique.

Dans la recherche analytique, il ne faut pas oublier que la solanine se dédouble avec la plus grande facilité, sous l'influence des acides étendus, en solanidine et glucose.

Ainsi, dans le procédé Stas-Otto, le mode de traitement des substances rend inévitable sa transformation en solanidine, du reste, facile à caractériser. *La solanidine dans ce procédé passe dans l'éther quand on agite avec ce véhicule la solution alcaline.* Il suffit d'évaporer cet éther et d'essayer avec le résidu les réactions déjà indiquées (page 63).

Dragendorff, pour éviter cette transformation, traite les matières par macération à *basse température* avec des liquides acidulés, pas trop abondants, et changés plusieurs fois. Puis il neutralise ces liquides avec de la magnésie ; il concentre et filtre le liquide après refroidissement.

La partie insoluble est épuisée par l'alcool bouillant. On *filtre chaud* la solution alcoolique, *qui se prend en gelée par refroidissement*, même s'il n'y a que très peu de solanine; $\frac{1}{2000}$ suffit pour produire une gelée assez ferme pour qu'on puisse renverser le vase sans rien répandre. C'est là un *phénomène caractéristique de la solanine* et de la *solanidine*, se produisant avec l'alcool vinique de même qu'avec l'alcool amylique.

Si l'on emploie le procédé général de Dragendorff, on trouve la solanine dans le résidu de l'évaporation de l'alcool amylique, qui l'enlève *à chaud* à la solution aqueuse ammoniacale. (Voir procédé général Dragendorff.)

Le peu de solanine qui se sera transformé en solanidine (si l'on a eu soin d'opérer à basse température avec les précautions indiquées ci-dessus) se retrouvera à l'état de solanidine dans le chloroforme : *celui-ci enlève la solanidine aux liqueurs acides.*

Les réactions caractéristiques de la solanine et de la solanidine ont déjà été données : ajoutons en terminant qu'il est certain que la solanidine ou la solanine ne sont pas mydriatiques par elles-mêmes, ainsi que l'ont prouvé les expériences de MM. Regnauld et Vulpian ; que cet effet, qu'elles ont quelquefois,

pourrait bien être dû à des traces d'atropine ou d'atropidine, qui existeraient dans la solanine ou les végétaux.

EMPOISONNEMENTS PAR LA NICOTINE OU PAR LE TABAC

Le tabac cause fréquemment des empoisonnements, grâce à la nicotine qu'il renferme en proportion variable (2 à 8 °/ₒ), suivant sa provenance; la nicotine n'est que partiellement détruite par la combustion du tabac.

On a observé des empoisonnements aigus produits par la nicotine pure : affaire Bocarmé, suicides, accidents, solution de nicotine répandue sur les vêtements et sur la peau d'un chimiste ;

Par l'abus du tabac à fumer ou à chiquer; par le jus condensé dans les pipes, que le vulgaire emploie quelquefois à l'intérieur comme tœnifuge ou à l'extérieur contre la gale ;

Par l'absorption volontaire ou accidentelle de fruits ou de feuilles de tabac ;

Par l'usage de lavements, de fomentation ou même de cataplasmes de tabac contre des affections cutanées.

On observe aussi fréquemment des empoisonnements chroniques chez les fumeurs et les chiqueurs.

La dose toxique est variable suivant les sujets; et surtout suivant leur accoutumance; car l'usage continu de doses progressives finit par amener une

certaine tolérance chez les hommes comme chez les animaux.

Pour tuer une grenouille, il suffit d'un quart de goutte ; pour un chien, une à deux gouttes. Une goutte suffit pour provoquer des symptômes très graves chez l'homme. Deux grammes de tabac produisent déjà des accidents toxiques.

Les effets se font sentir quelques minutes à peine après l'absorption du poison.

La nicotine pure tue d'une façon foudroyante en trois à cinq minutes ; le tabac et ses préparations mettent trois quarts d'heure.

L'alcaloïde est absorbé par toutes les muqueuses ; par l'intestin mieux que par le tissu cellulaire sous-cutané.

Il n'en est éliminé que bien peu par l'urine.

Symptômes d'empoisonnement chez l'homme. — Dans les cas aigus, on voit apparaître les symptômes suivants : sensation de brûlure dans le pharynx (même dans le cas d'application externe), nausées, vertiges, céphalalgie, tremblements, vomissements et évacuations alvines ; le visage est pâle et décomposé, les yeux cernés, la figure couverte de sueurs froides abondantes, les pupilles contractées. Faiblesse générale, respiration pénible, irrégulière ; diminution de l'énergie du cœur, dont les mouvements deviennent irréguliers ; pouls très petit, angoisses, *douleurs d'estomac, douleurs déchirantes, térébrantes dans le bas-ventre,* augmentant par le plus léger attouchement. Plus tard, évacuation de matières aqueuses,

teintées de sang; faiblesse des muscles volontaires presque paralysés ; troubles de la parole, perte de connaissance, délire, convulsions, et enfin, mort par paralysie des muscles inspirateurs, accompagnée alors de *dilatation de la pupille.*

Si le malade ne succombe pas, il conserve encore longtemps de la faiblesse et de l'enrouement.

A l'autopsie, dans les cas foudroyants, on trouve l'odeur du tabac dans les cavités du corps. Quelquefois la muqueuse stomacale est ridée, l'intestin grêle, le gros intestin contractés tétaniquement, et leur muqueuse tapissée de mucus sanguinolent. Les glandes intestinales sont alors hypéremiées et gonflées, mais souvent aussi l'*autopsie ne donne qu'un résultat négatif.*

L'intoxication chronique produit un catarrhe chronique de l'arrière-bouche, des maux d'estomac, de l'angine de poitrine, des palpitations, de l'angoisse précordiale, des tremblements, des douleurs dans le dos. Plus tard, roideur et incertitude des mouvements, convulsions épileptiformes et syncopes.

Quelquefois, amaigrissement, impuissance, faiblesse, presque paralysie des sphincters.

Les troubles de la vue sont fréquents (brouillards, amaurose).

Plus rarement on observe la perte de l'ouïe, de la mémoire, de la raison.

La mort peut arriver subitement.

L'autopsie ne fournit aucune indication dans les empoisonnements chroniques.

Traitement. — L'empoisonnement aigu par la nicotine est combattu par les substances capables de précipiter l'alcaloïde (tannin, eau iodée), etc ; vomitifs, lait tiède, compresses d'eau chaude sur le ventre, boissons alcooliques, préparations opiacées. Si les accidents sont dus à un clystère, il faut laver l'intestin avec soin.

Contre l'empoisonnement chronique, on indique : la suppression du tabac, l'électrothérapie, l'iodure de potassium, pour faciliter l'élimination du toxique. Les troubles de la vue seront combattus d'une manière efficace par des injections sous-cutanées de pilocarpine.

La thiotétrapyridine et l'isodipyridine, dérivés de la nicotine, ne produisent pas d'effets toxiques sur les chiens et les chats ; leur action toxique sur la grenouille diffère de celle de la nicotine.

Recherche toxicologique. — On examine le sang, l'urine, la salive, l'estomac, l'intestin et leur contenu, le foie.

Quand on a employé le procédé de Stas et Otto, la nicotine passe de la *solution aqueuse alcaline dans l'éther*. On évapore avec précaution l'éther disposé dans un grand verre de montre ; la source de chaleur sera une brique chauffée de 30° à 35° tout au plus. On a soin de déshydrater l'éther au moyen du chlorure de calcium fondu. L'alcaloïde reste sous forme de liquide huileux ; dans le cas où l'on n'aurait pas bien déshydraté l'éther, on obtiendrait des gouttelettes huileuses, flottant dans un liquide aqueux. Alors, on

se débarrasse de l'eau en prolongeant le séjour du verre de montre sur la brique chaude.

L'inconvénient saillant de ce procédé, c'est la perte presque inévitable d'un peu d'alcaloïde entraîné par les vapeurs d'éther. (Voir l'article alcaloïde, *in Dict. de Wurtz* pour plus de détails.)

Dragendorff évite cette perte dans son procédé général. Voici comment il opère : la nicotine est enlevée de sa solution alcalinisée ammoniacale par agitation avec le pétrole léger.

Il fait évaporer le pétrole à la température ordinaire, après y avoir ajouté au préalable un peu d'éther contenant de l'acide chlorhydrique gazeux en solution. Il transforme ainsi l'alcaloïde volatil en chlorhydrate, qui reste comme résidu de l'évaporation.

Il reste à déterminer la nature de celui-ci.

Le procédé Dragendorff donne un résidu toujours amorphe dans le cas de la nicotine. Souvent il est doué d'une odeur caractéristique.

Dissous dans quelques gouttes d'éther, et versé dans une solution éthérée d'iode dans un tube fermé, il fournit, au bout d'un certain temps, quelques heures, de longues aiguilles couleur rouge rubis (réaction de M. Roussin). Les autres réactions ont déjà été données, page 80.

Dans les expertises judiciaires, il est indispensable, en outre, d'avoir recours aux essais physiologiques. On opère sur des grenouilles ; presque immédiatement après l'injection d'une quantité minime de nicotine, la grenouille prend la position suivante :

les extrémités antérieures sont rejetées en arrière contre les extrémités postérieures et accolées contre les côtés du ventre ; les cuisses sont placées perpendiculairement à l'axe du corps, et les jambes sont tout à fait contractées, de telle façon que les plantes des pieds se touchent sur le bassin. On peut presque toujours observer des contractions fibrillaires des muscles. (Praag, *Arch. für pathol.*, 1855.)

ALCALOIDES DES SOLANÉES ET PTOMAINES

Il nous reste à distinguer nos alcaloïdes des ptomaïnes et même à supposer le cas trop souvent possible de la présence simultanée des uns et des autres. Peu de choses ont été faites à cet égard, et pourtant peu de problèmes plus arides, plus épineux peuvent se concevoir. En effet, nous avons vu que :

1° Tous nos alcaloïdes, la solanine et la nicotine elle-même peuvent donner de la mydriase : M. Gautier a obtenu des ptomaïnes mydriatiques ;

2° Que les réactions les plus caractéristiques de l'atropine, etc., après la mydriase, sont les odeurs de fleurs données par la réaction de Guglielmo : les ptomaïnes ont des odeurs de même nature ;

3° Les alcaloïdes en général peuvent s'isoler des ptomaïnes par l'action des acides ou des alcalis, qui détruisent seulement les dernières : nos alcaloïdes précisément se comportent comme les ptomaïnes.

Comment se tirer de là ?

Tout d'abord par les circonstances du fait, ces circonstances qui, il faut bien l'avouer, sont souvent la meilleure pierre de touche. En voici un exemple :

Récemment (*Preuss. médicinalbeamten-verein;* séance du 25 sept. 1885), un expert trouva dans le foie seulement d'un homme empoisonné, l'énorme dose de 0 gr. 25 de nicotine ! C'était bien de la nicotine avec tous ses caractères, on le pensait du moins. Mais Bischoff, requis en contre-expertise, prouva le contraire, et cela surtout en s'appuyant sur ce fait, que le malheureux n'était mort que vingt-quatre heures après l'ingestion du poison, tandis que la dose qu'il eût fallu pour que le foie à lui seul contînt 0 gr. 25 de nicotine eût été foudroyante. D'ailleurs, cet habile expert démontra péremptoirement que cet alcaloïde, à odeur de tabac, ne donnait pas toutes les réaction de la nicotine ; son odeur ne se développait pas par la chaleur avec cette intensité si caractéristique, et il ne donnait non plus la réaction de Roussin. C'était une ptomaïne. Il semble donc démontré qu'il est toujours possible de distinguer la nicotine d'une ptomaïne.

En est-il de même de l'atropine ?

Ici, il y a les plus grandes réserves à faire. Zulzer et Sonnenschein prétendent avoir obtenu une ptomaïne qu'ils ont appelée *atropine animale*, tant ses caractères seraient identiques avec ceux de l'alcaloïde de la belladone. Ils n'ont pas donné d'analyse élémentaire de ce singulier corps, et nous ne pouvons que le signaler, car malheureusement nous n'avons pu nous renseigner sur ses réactions. Ce n'est sans

doute là qu'une réédition d'une des ptomaïnes mydriatiques, décrites par M. Gautier. Une autre ptomaïne, que Brieger a appelée *mydaleïne*, est aussi mydriatique ; mais elle est facile à distinguer chimiquement de l'atropine par la forme cristalline de celle-ci et de son sulfate, son insolubilité dans l'eau, son amertume, etc.

La solanine et la solanidine ont aussi des caractères chimiques éloignés de ceux des ptomaïnes ; leurs réactions sont assez éclatantes pour ne pas prêter à confusion. En résumé, lorsqu'on a obtenu une ptomaïne pure ou un de nos alcaloïdes, il sera, ce semble, toujours possible de se prononcer. Mais si l'on arrivait à un mélange d'une ptomaïne et d'un de ces alcaloïdes, la complication pourrait devenir extrême, par la formation possible *d'alcaloïdes doubles* (1), cristallisés, difficiles à séparer, et à allures plus difficiles encore à prévoir. Aussi, en attendant de nouvelles recherches impérieusement réclamées, faudra-t-il toujours, en prévision de ces cas exceptionnels, se prononcer avec la sage prudence qui caractérise l'expert digne de ce nom.

(1) A la façon de l'atropine du Codex, alcaloïde double, qui a passé si longtemps pour un corps unique.

USAGE DES ALCALOÏDES DES SOLANÉES

Nous avons omis à dessein de parler de l'action physiologique et des nombreux usages de nos alcaloïdes en médecine : il nous eût été impossible, même de résumer un sujet de cette importance sans étendre démesurément ce travail, et sans sortir par trop du cadre qui nous était tracé.

BIBLIOGRAPHIE

ATROPINE ET ISOMÈRES

MATHIOLUS, *loc. cit.* — VAUQUELIN, *Ann chim. phys.* — BRANDES, *loc. cit.* — MEÏN, *Ann.* VI, p. 67. — GEIGER et HESSE, *Ann.* V, p. 43 ; VI, p. 44 ; VII, p. 269-272. — PLANTA, *Ann.* LXXIV, p. 245. — SOUBEIRAN, *Traité de pharm.*, II, p. 6. — SCHROFF, *Zeitschr. p. Ges p. Aerzte zu Wien*, 1852, p. 211. — ERHARD, *N. Iahrb Pharm.* 1886. — POEHL, *Anwend, opt. Hülfomittel, Dissert. Giessen*, 1876. — LADENBURG, *Ber.* 1880. p. 909. – SCHMIDT, *Ber.*, 1881, p. 154. — KRAUT, *Ann.* CXLVIII, p. 236. — SCHÜZ, *Iahrb*, 1877, p. 945. — WALZ, *Iahrb. Pharm*, XXIV, p. 353. — LIÉBIG, *Ann.* VI, p. 66 ; VII, p. 270. — RICHTER, *Ann.* XXIV, p. 212. — SCHMIDT, *Ann.* CCVIII, p. 201. - BOUCHARDAT, *Répert. pharm.*, II, p. 326 —. RABOURDIN, *Ann. chim. phys.* XXX, p. 381. — LEFORT, *Journ. pharm.* XV, p. 417. — PROCTER, *Viertelj. pharm.* XI, p. 121. — LEFORT, *Ebend.* XXII, p. 240. — TROMMSDORFF, *Ann.* XXXII, p. 275. — GÜNTHER, *Viertelj. pharm.* XIX, p. 598 — LADENBURG, *Ann.* CCVI, p. 274. — HELWIG, ZEITCHR., *Ann. chim.*, 1864, p. 43. — BUIGNET, *Journ. de pharm.*, XL, p. 252. – TRAPP, *Russ. Zeitchr., pharm.*, II, p. 1. — HINTERBERGER, *Ann.* LXXXII, p. 311. — GULIELMO, *Zeitschr., Ann., chim.*, 1863, p. 404. — BRUNER, *Ber*, 1873, p. 98. — VITALI, *Zeitschr. Ann. chim.*, 1881, p. 563. — WORMNEY, *Chim. nervs*, II, p. 13. — SELMI, *Gazz. chim. ital.*, 1876, p. 153. - *Ders. Ber.*, 1876, p. 347. MAYER, *Viertelj Pharm.* XIII, p. 143. — GEIGER et HESSE, *Ann.* VI, p. 53. — *Dictionn. de chim.* I, p. 482. — CALLMANN, *Journ. pr. chim.*, LXXVI, p. 69. — JŒGENSEN, *Ebend.* III, p. 328. — LUDWIG, *Arch. pharm.*, CVII, p. 129. — PFEIFFER, *Ann.* CXXVIII, p. 273. — KRAUT, *Ann.* CXXVIII p. 280. — LOSSEN, *Ann.* CXXXI, p. 143. — KRAUT, *Ann.* CXXXIII, p. 87. — LOSSEN, *Ann.* CXXXVIII, p. 230. KRAUT, *Ann.* CXLVIII, p. 236. — LADENBURG, *Ber.*, 1879, p. 941. —

MERLING, *Ber.*, 1881, p. 1829. — LADENBURG, *Ber.*, 1879, p. 941. — *Ders. Ber.*, 1881, p. 2403. — *Ders. Ber.*, 1880, p. 252. — *Ders. Ber.*, 1881, p. 2126. — *Ders. Ber.*, 1881, p. 227. — *Ders. Ber.*, 1880, p. 2041. — *Ders. Ber.*, 1879, p. 941. *Ders. Ber.*, 1880, p. 104. — BUCHEIM, *Arch. f. experim. pathol.*, 1876, p. 472. — GEIGER et HESSE, *Ann.* VII, p. 270. — LADENBURG, *Ber.* 1880, p. 257. — KLETZINSKY, *Zeitschr. chim.* 1866, p. 127. — WADGYMAD, *Proc. Ann.pharm. assoc.*, 1867, p. 404. — RENNARD, *Arch. pharm.*, CXXXIII, p. 79. — HNŒ et REICHARDT, *Ann.* CLVII, p. 98. — THOREY, *Russ. Zeitschr. pharm.* VIII, p. 265-333. — MARTINDALE, *Pharm. J.*, *trans.*, VII, p 471. — LUDWIG, *Arch. pharm.*, CXXVII, p. 102. — GERRARD, *Pharm. J.*, *trans.*, VIII, p 787. MERCK, *N. Iahrb. pharm.* XXXVIII, p. 203. — TILDEN, *Pharm. J.*, *trans.*, VIII, p. 127. — LADENBURG, *Ber.* 1880, p. 1549. — *Ders. Ber.*, 1881, p. 1870. — MÜLLER et RUMMEL, *Chem. soc. J.* XXXV, p. 31. — GERRARD, *Pharm. J.*, *trans* g , p. 252. — LIVERSIAGE, *Chem. news*, XLIII, p. 124. — PETIT, *Pharm. J.*, *trans.*, IX, p. 819. — LÜBEKIND, *Arch. pharm.*, XVIII, p 75. — HÜBSCHMANN, *Viertelj. pharm.*, VIII, p. 126. — KRAUT, *Ann.* CXLVIII, p. 236. — *Ders. Ber*, 1880, p. 165.

SOLANINE

DESFOSSES, *Journ. de pharm.*, VI, p. 374. — *Ders. Ebend*, VII. p. 414. — HENRY, *Ebend*, XVIII, p. 165. — LEGRIP, *Journ. chim. méd.* VIII, p. 198. — UTTO, *Ann.* VII, p. 150, XXVI, p. 232. — BAUP, *Ann. chim. phys.*, XXXI, p. 109. — WACKEARODER, *Arch. pharm.*, XXXIII, p. 59. — HUMANN, *Répr. pharm.*, XXIV, p. 125. — MORIN, *Journ. chim. méd.*, I, p. 84. — PELLETIER, *Journ. de pharm.*, XIV, p. 256. — PAYEN et CHEVALIER, *Journ. chim. méd.*, I, p. 517. — FODÉRÉ et HUCHT, *Ann.* III, p. 130 — KENNEDY, *Pharm. J.*, *trans.* III, p. 606. — MISSAGHI, *Ber.* 1876, p. 83. — JAGI, *Arch. pharm.*, CCXIII, p. 336. — BACH, *Journ. pr. ch.*, VII, p. 248. — VIETH, *N. Iahrb.*, *pharm.* XXXIII, p. 79. — HAUF, *Rép. pharm.*, XIII, p. 559. — BLANCHET, *Ann. chim. phys.*, LIII, p. 414. — HENRY, *Journ. de pharm.*, XVIII., p. 165. — MOITESSIER, *Ann.* CI, p. 368. — GMELIN, *Ann.* CX, p. 167. — DELFFS, *N. Jahrb. pharm.* XI. p. 356. — ZWENGER et KIND, *Ann.* CXVIII, p. 129; CXXIII, p. 341. — HILGER et MARTIN, *Ann*, CXCV. p 317. — REULING, *Ann.* XXX, p. 225. — KROMAYER, *Arch. pharm.* CXVI, p. 114. — BAUMANN, *Ebend.*, XXXIV, p. 23; XLV, p. 137. — KARMRODT, *Ann.* LXXXI, p. 171. — HAGER, *Zeitschr. ann. ah.*, 1872, p. 203. — HELWIG, *Ebend.*, 1864, p. 55. — ZWENGER et KIND, *Ann.* CIX, p. 244. — WITTSTEIN, *Viertelj. pharm.* I, p. 364, 495. — GEISSLER, *Arch. pharm.* CCVII, p. 289. — *Dictionn.*

de chim., II, p. 1544. — MERLING, *Ber.*, 1882, p. 287. — LADENBURG, *Ber.*, 1882, p. 1028.

NICOTINE

VAUQUELIN, *Ann. chim. phys.*, LXXI, p. 139. — POSSELT et REIMANN, *Magaz. f. pharm.* XXIV, p. 138. — DAVY, *Ann.* XVIII, p. 63. LIÉBIG et GAIL, *Ann.* XVIII, p. 66. — ORTIGOSA, *Ann.* XLI, p. 114. — BARRAL, *Ann. chim. phys.*, VII, p. 151. — MELSENS, *Ebend.* *g* , p. 465. — SCHLŒSSING, *Ebend.* XIX, p. 230. — BARRAL, *Ebend.*, XX, p. 345. — PRIBRAM, *Zeitschr. chem.*, 1867, p. 381. — KIRCHMANN, *Arch. pharm.*, CCIX, p. 209. — LAIBLIN, *Ann.* CXLVI, p. 129. — VOHL et EULENBURG, *Arch. pharm.*, CXLVII, p. 130. — HEUBEL, *Dingl. polytechn. J.*, CCVII. p. 343. — LANDOL, *Ber.* 1876, p. 909 — WERTEIM, *Zeitschr. chem.*, 1863, p. 397. — DAUBER, *Ann.* LXXIV, p. 201. — BŒDEKER, *Ann*, LXXIII, p. 372. — RAEWSKY, *Ann. chim. phys.*, XXV, p. 332. — VOHL, *Journ. pr. chem.*, II, p, 331. — HUBER, *Ann.* CXXXI, p. 257. — CAHOURS et ETARD, *Compte rendu*, XC, p. 1315. — LAIBLIN, *Ann.* CXLVI, p 129. — *Ders. Ber.*, 1880, p. 1996. — PLANTA et KEKULÉ, *Ann.* LXXXVII, p. 1. — STAHLSCHMIDT, *Ann.* XC, p. 218. — WILL, *Ann.* CXVIII, n. 206. — HUBER, *Ann.* CXL, p. 271. — *Ders. Ber.*, 1870, p. 849. — WEIDEL, *Ann.* CLXV, p. 328. — LAIBLIN, *Ber* , 1877, p. 2136. — CAHOURS et ETARD, *Compte rendu*, LXXXVIII, p. 999. — *Dies.*, *Ebend*, XC, p. 275. — *Dies.*, *Ebend*, CXLII, p. 1079. — WISCHNEGRADSKY, *Ber.*, 1880, p. 2315. — ANDREONI, *Gazz. chim. ital.*, IX, p. 169.

TOXICOLOGIE

DRAGENDORFF, *Toxicol.* — OTTO, *Recherche des poisons*. — LAFONT, *Rapport à M. le Ministre sur les progrès, etc.* — KRATTER, *Archives d'anthropologie et 1/4 jahr. geriell. Med. januar.* — LEWIN, *Toxicol.*

TABLE DES MATIÈRES

Lyon. — Imprimerie Nouvelle, rue Ferrandière, 52. — 8554